Aus dem Heiligen-Geist-Hospital - Lehrkrankenhaus der Universität
Düsseldorf - v. Broichhausen-Allee 1 4152 Kempen 1
Chefarzt: Professor Dr. med. W. Wildmeister

DIE RADIOIMMUNOASSAYBESTIMMUNG DES SERUMDIGOXIN-SPIEGELS BEI DIGITALISINTOXIKATION PROBLEME BEI DER MESSUNG UND KORRELATION ZU KLINISCHEN PARAMETERN

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

GABRIELE ARENDT

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0016

Aus dem Heiligen-Geist-Hospital - Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf - v.Broichhausen-Allee 1 4152 Kempen 1

Chefarzt: Professor Dr.med.W.Wildmeister

DIE RADIOIMMUNOASSAYBESTIMMUNG DES SERUMDIGOXIN-SPIEGELS BEI DIGITALISINTOXIKATION PROBLEME BEI DER MESSUNG UND KORRELATION ZU KLINISCHEN PARAMETERN

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf vorgelegt von

GABRIELE ARENDT

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität

Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr.Straßburg

Referent
gez.: Prof.Dr.Wildmeister

Korreferent
gez.: Prof.Dr.Greeff

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A) EINLEITUNG

I) Die Geschichte der Digitalisforschung in Pharmazie und Medizin (S. 6-1o)

1) Digitalis "purpurea" in Mittelalter und beginnender Neuzeit (S. 6)

2) 18. Jahrhundert - die Forschungsergebnisse William Witherings (S. 6-7)

3) 19. Jahrhundert - physiologische und klinisch-pharmakologische Experimente mit Digitaliswirkstoffen (S. 7-8)

4) 2o. Jahrhundert (S. 8-1o):

a) Erste Ergebnisse biochemisch/pharmakologischer und physiologischer Forschung (S. 8/9)
b) Klassifizierung der Digitalisglykoside nach Gesichtspunkten der modernen Pharmakologie (S. 9/1o)

II) Die Geschichte der Radioimmunoassays (S. 1o-13)

1) Yalow und Berson (S. 1o-11)

2) Die Anfänge des Digoxin-Radioimmunoassays (S. 11)

3) Überblick über die mit RIA-Methoden bestimmbaren Stoffe (S. 11-12)

4) Kritikansätze an der Methode in der Fachliteratur (S. 12-13)

B) DIE FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

I) Frage nach der Korrelation zwischen erhöhten RIA-Digoxinwerten und in der Literatur ausgewiesenen klinischen Parametern bei Patienten mit Verdacht auf Digitalisintoxikation (S. 13)

II) Darstellung von in der Fachliteratur hinsichtlich der Methode und der Messwertkorrelation zur Klinik kontrovers diskutierten Punkten (S. 13)

C) METHODE

I) Die Problematik einer exakten Digitalistherapie (S. 13-14)

II) Patientenkollektiv und Materialien (S. 14)

III) Testprinzip des verwendeten Kits (S. 14-15)

IV) Toxischer Serumspiegelbereich und klinische Parameter einer Digitalisintoxikation (S. 16-17)

V) Methodisches Vorgehen (S. 17-18)

1) Patientenauswahl (S. 17)

2) Darstellung von Ausschlußfaktoren (S. 17-18)

3) Klinische Kontrollen (S. 18)

4) Vorgehen bei der Auswertung (S. 18)

D) ERGEBNISSE

I) Das Verhalten des Serumdigoxinspiegels bei dem untersuchten Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und während des Klinikaufenthalts (S. 19-2o)

II) Korrelation des Glykosidspiegels zu EKG-Parametern (S. 21-26)

1) Gesamtüberblick (S. 21)

2) Darstellung der Beziehung von Kammerendteilveränderungen und Rhythmusstörungen zu RIA-Digoxinwerten (S. 21-23)

3) Kombinierte Rhythmusstörungen und Glykosidwerte (S. 23-25)

4) Serumdigoxinspiegel und EKG-Veränderungen bei Patienten mit vorgeschädigtem Herzen (S. 25-26)

III) Analyse von Nierenfunktion und Elektrolythaushalt des Patientenkollektivs (S. 27-3o)

1) Gesamtüberblick (S. 27)

2) Beschreibung von Serumdigoxinspiegel und EKG bei vier hinsichtlich ihrer Nierenfunktion unterschiedlichen Patientengruppen (S. 28-3o)

a) Nierengesunde Probanden (S. 28)
b) Patienten mit akuter Nierenfunktionseinschränkung (S. 28)
c) Patienten mit chronischer Nierenschädigung (S. 28/29)
d) Patienten mit Hypokaliämie bei intakter Nierenfunktion (S. 29/3o)

3) Darstellung der Einflußnahme des Faktors "Hypokaliämie" auf die Ergebnisse (S. 3o)

IV) Die Beziehung zwischen Glykosidspiegel und subjektiven klinischen Symptomen (S. 3o-33)

V) Die Altersverteilung des Patientenkollektivs (S. 33-36)

VI) Stellungnahme zur in der Fachliteratur postulierten Korrelation "niedriges Körpergewicht : Serumdigoxinspiegel" (S. 36)

VII) Analyse der Medikation (S. 36-37)

E) DISKUSSION

I) Allgemeines über den Nutzen der RIA-Bestimmungsmethoden (S. 38)

II) Die chemische Struktur der Glykoside (S. 38-4o)

III) Das technische Prinzip der RIA-Methoden (S. 4o-45)

1) Antigen-Antikörper-Reaktion als Grundelement (S. 4o)

2) Darstellung der Trennverfahren von "freiem" und antikörpergebundenem Digoxin (S. 4o)

3) Mathematische Veranschaulichung des RIA-Prinzips (S. 41)

4) Die Gewinnung spezifischer Antikörper (S. 42)

5) Vergleich von H3- und J125-Tracerverfahren (S. 42-43)

6) Schilderung des "Kit"-Gebrauchs im Kliniksalltag - seine technischen Vor- und Nachteile (S. 43-45)

IV) Einwände gegen die RIA-Technik der Digoxinbestimmung (S. 45-5o)

1) "Kreuzreaktionen" mit anderen Steroiden und steroidähnlichen Substanzen (S. 45-48):

a) mit Digoxinabbauprodukten (S. 45/46)
b) mit Digitoxin (S. 46/47)
c) mit NNR- und gonadotropen Hormonen, sowie mit Spironolacton-Diuretika (S. 47/48)

2) Der "Quench"-Effekt (S. 48)

3) TBG = Thyroxinbindendes Globulin und Schilddrüsenfunktion (S. 48-49)

4) "Fremdradioaktivität" (S. 49)

5) Hypalbuminämie (S. 49-5o)

6) Pathogene Keime im Serum (S. 5o)

7) Zusammenfassende Beurteilung (S. 5o)

V) Vergleich von RIA und EIA (S. 51-52)

1) Schilderung des EIA-Prinzips (S. 51)

2) Vorteile des EIA gegenüber dem RIA (S. 51)

3) Nachteile des EIA gegenüber dem RIA (S. 52)

4) Zusammenfassende Beurteilung (S. 52)

VI) Technische Verfeinerung des RIA-Verfahrens (S. 52)

VII) Fortschritte der pharmakologischen Digitalisforschung durch RIA-Verfahren (S. 52-56)

1) Digoxinbioavailability und Resorption (S. 52-53)

2) Vergleich von Digoxin, ß-Acetyl- und ß-Methyldigoxin bezüglich pharmakologischer Parameter (S. 53-54)

3) Digoxinbioverfügbarkeit bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (S. 54-55)

a) Die Auswirkung akuter gastrointestinaler Erkrankungen (S. 54)
b) Antacidaeinfluß (S. 54)
c) Akute und chronische Lebererkrankungen und Serumglykosidspiegel (S. 54/55)
d) Die Einwirkung radiatiobedingter Malabsorption (S. 55)

4) Der Digoxinspiegel bei Verabreichung von Präparaten unterschiedlicher Galenik (S. 55-56)

5) Die Dosis-Plasmaspiegel-Beziehung (S. 56)

VIII) Die Korrelation zwischen RIA-Serumwerten und klinischer Symptomatik (S. 56-67)

1) Das Problem der Überlappung "toxischer" und "therapeutischer" Glykosidspiegel (S. 56-57):

a) Definition des "toxischen" bzw. des "Überlappungs"-Bereichs (S. 56)
b) Risikofaktoren im Überlappungsbereich (S. 57)

2) Indikationen zur RIA-Bestimmung des Serumdigoxinspiegels (S. 57-58)

3) Serumglykosidspiegel und cardiale Intoxikationsparameter (S. 58-61):

a) EKG (S. 58/59)
α) Kammerendteilveränderungen (S. 58/59)
ß) Rhythmusstörungen (S. 59)
b) Herzvorschädigung (S. 59/6o)
c) Hypokaliämie und digitalisinduzierte EKG-Veränderungen (S. 6o)
d) Digoxinwirkung auf das Myocard - Ergebnisse experimenteller Studien und Tierversuche (S. 6o/61)

4) Niereninsuffizienz und Serumdigoxinspiegel (S. 61-65)

a) Niereninsuffizienz als Ursache erhöhter Glykosidspiegel (S. 61/62)
b) Nierenfunktionseinschränkung, Serumdigoxin und EKG-Veränderungen (S. 62)
c) Bedeutung der Niere für den Digoxinmetabolismus (S. 62/63)
d) Furosemideinfluß auf die renale Digoxinelimination (S. 63)
e) Spironolactoneinfluß auf die tubuläre Digoxinsekretion (S. 64)
f) Anurie und Digoxinintoxikation - therapeutisches Vorgehen (S. 64/65)

5) Subjektive Intoxikationssymptome und Serumdigoxinspiegel (S. 65-66)

a) Darstellung der kontroversen Diskussion in der Fachliteratur (S. 65)
b) Die Beziehung zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit (S. 65/66)

6) Serumdigoxinspiegel - Lebensalter - Intoxikationsrisiko (S. 66)

a) Allgemeine Diskussion (S. 66)
b) Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und kritische Stellungnahme (S. 66)

7) Niedriges Körpergewicht und Digitalisintoxikation (S. 67)

IX) Die Bedeutung der RIA-Digoxinbestimmung außerhalb der Inneren Medizin (S. 67-68)

1) Digoxinintoxikation als pädiatrisches Problem (S. 67-68)

a) Unterschiede der RIA-Serum- und Gewebespiegel bei Neugeborenen und Säuglingen gegenüber Erwachsenen - Erklärungen und Konsequenzen (S. 67)
b) Nutzen der RIA-Bestimmung in der Pädiatrie (S. 68)

2) RIA-Digoxinbestimmung in der Gynäkologie (S. 68)

3) RIA-Methoden und experimentelle medizinische Forschung (S. 68)

X) Abschließende Beurteilung

F) ZUSAMMENFASSUNG

G) LITERATURVERZEICHNIS

H) LEBENSLAUF

A) E I N L E I T U N G

I) Die Geschichte der Digitalisforschung in Pharmazie und Medizin

1) Digitalis "purpurea" in Mittelalter und beginnender Neuzeit
Ursprünglich in Westeuropa beheimatet breitete sich die DIGITALIS PURPUREA im Mittelalter nach Südosten aus. In Irland benutzte man sie im 11. Jahrhundert zur Behandlung konvulsiver Erkrankungen, z.B. der Epilepsie. Im 16. Jahrhundert wurde sie in Deutschland zum ersten Mal im Kräuterbuch von Fuchs erwähnt, der auch das deutsche Wort "Fingerhut" in "Digitalis" übersetzte; der therapeutische Effekt der Pflanze war ihm jedoch unbekannt. 1578 unterschied der Ungar Peter Juhàsz Melius Digitalis mit gelber und scharlachroter Blüte und schrieb ihr eine reinigende und verdauende Wirkung zu. 1640 wurde sie von dem Engländer Parkinson zur Behandlung der Epilepsie empfohlen und somit zunächst in die Londoner Pharmakopoë (1650), dann 1732 in die Pariser und die Würtembergische, sowie schließlich 1883 in die Edinburgher Pharmakopoë aufgenommen (107, 131, 204, 226).

2) 18. Jahrhundert - die Forschungsergebnisse William Witherings
Der schottische Arzt und Botaniker William Withering (1741-99) erhielt 1775 von einer aus Shorpshire stammenden alten Frau ein Familienrezept gegen die Wassersucht. Er erkannte unter den darin enthaltenen Pflanzen Digitalis als den eigentlichen Wirkstoff. Nach 10-jähriger Beobachtung erschien 1785 sein ca. 9 Druckbogen umfassendes Buch "An Account of the Foxglove and some of its medical Uses"; er gibt darin genaue Vorschriften für die Einsammlung und den Transport der Pflanze, empfiehlt ihre Verabreichung als Pulver und schreibt eine genaue Dosierung vor, wobei er 3 Grain (ca. 0,19 g) als stärkste Dosis

bezeichnet. Der Kumulationseffekt war ihm bekannt, und er gab den Rat, Digitalis solange zu verabfolgen, bis sich die Wirkung an Puls, Leber, Niere und Darm manifestiere. Zwar hielt er die diuretische Digitaliswirkung für die wichtigste, es war ihm jedoch bereits bekannt, daß Digitalis die Kontraktionskraft des Herzens steigert. Sein Buch fand rasche Verbreitung und wurde in den nächsten Jahren ins Französische und Deutsche übersetzt. Die Weisungen, die es hinsichtlich der Dosierung enthält, wurden jedoch nicht befolgt; die Ärzte verabreichten zu große, stark emetisch bzw. abführend wirkende Dosen und dehnten die Indikationen auf die verschiedensten Krankheiten aus, was natürlich den Ruf der Digitalispflanze als Arznei erheblich beeinträchtigte. (131, 2o4)

3) 19. Jahrhundert - physiologische und klinisch-pharmakologische Experimente mit Digitaliswirkstoffen

1814 betonte Kreysig, die primäre Digitaliswirkung sei eine Verbesserung der Herztätigkeit, dies bestritt jedoch die Mehrheit der Mediziner und wandte die Pflanze vor allen Dingen als Externum zur Behandlung der Scrofulose an. Auch gab man statt des von Withering empfohlenen Pulvers essighaltige Extrakte, die natürlich kaum wirkten (131, 2o4).

Die erste eingehende wissenschaftliche Untersuchung nahm 185o Traube vor, der die Vaguswirkung auf das Herz beschrieb und die digitalisbedingte Pulsverlangsamung darauf zurückführte; er hielt die Pflanze zunächst für ein Mittel zur Beruhigung des Herzens, vermutete aber später, daß die Droge auch die Herzmuskulatur stärke. Zu dieser Zeit nahmen Vulpian (1855), sowie Fagge und Stevenson (1866) als Erste die einen systolischen Herzstillstand hervorrufende Digitaliswirkung am Froschherzen wahr (1o7, 131, 2o4).

Die schwer berechenbare Wirkung der Droge veranlaßte verschie-

dene Forscher, sich mit ihrer therapeutischen Verwendbarkeit auseinanderzusetzen; Kliniker, Physiologen und Pharmakologen leisteten in den letzten 150 Jahren bedeutsame Beiträge zur Klärung der Digitaliswirkung und Verbesserung ihrer klinischen Anwendbarkeit.

Im frühen 19. Jahrhundert (1835) fällte Dulon d'Astaford Digitalistinktur mit Äther und isolierte so das erste Digitalin. Homolle und Quévenne stellten 1845 durch Reinigung von wässrigem Digitalisextrakt Digitalin her, das 1854 unter diesem Namen in den Handel gelangte und etwa 100 x stärker wirkte als Digitalisblätter. Die erste fast ganz reine Verbindung wurde 1869 in Frankreich durch Auskristallinisierung mit Chloroform hergestellt und sehr viel angewendet, während man in Deutschland das aus dem Digitalissamen über das Digitalinum germanicum gewonnene Digitoxin so toxisch fand, daß es über lange Zeit gar nicht zur Anwendung kam.

4) 20. Jahrhundert

a) In den folgenden Jahrzehnten befaßten sich die Forscher insbesondere mit den Substanzen Digitonin, Digitalin und dem wasserlöslichen Digitalein. 1898 wurde das Digitalysat als erstes biologisch titriertes und gereinigtes Präparat in Umlauf gebracht. Es folgten andere, wie Digalen (1904 Cloëtta), Digipuratum (1911), Digifolin, Adigan und Digiclarin. Straub und Krehl führten 1919 das erste einheitlich zusammengesetzte gitalinhaltige Medikament in die Therapie ein (131, 204). 1928 wurde ein internationales Übereinkommen über die Titrationsmethoden und den internationalen Standard getroffen. Überall gelangten seither Digitalispräparate mit übereinstimmender Wirkung in den Handel. Im Folgenden wurde der strukturelle Aufbau der genuinen Glykoside durch Forschungsarbeiten

von Jacobs und Mitarbeitern (1926-34), Tschesche (1933/34), Elberfield (1935-41) und in neuerer Zeit von Reichstein und Ruzicka im Wesentlichen geklärt. Sie stellten fest, daß es sich um Steranverbindungen handelt, die mit den Gallensäuren verwandt sind und deren charakteristische Wirkung auf der am Steranring befindlichen ungesättigten Lacton-Butenolidgruppe beruht (1o7, 131).

An physiologischen und klinisch-pharmakologischen Versuchen sind diejenigen Fraenkels (19o3) zu erwähnen, der Katzen täglich Digitoxin s.c. injizierte und somit die Wirkung der wiederholten Dosen bestimmte. Straub untersuchte 19o5 und 191o die Digitaliswirkung am Herzmuskel, Anitschkow und Trendelenburg (1928) stellten die positiv inotrope Wirkung der Droge am Starling'schen Herz-Lungenpräparat fest. 1938 wiesen Cattel und Gold dasselbe am isolierten Papillarmuskel nach; v.Greuels Untersuchungen (193o-4o) ergaben, daß durch Digitalisglykoside am dekompensierten Herzen nicht nur die dynamische, sondern auch die energetische Insuffizienz infolge einer Sensibilisierung der Herzmuskulatur gegen Acetylcholin behoben wird (131).

b) 1941 erarbeiteten Gold und Mitarbeiter eine Methode zur vergleichenden Untersuchung der Digitalispräparate am Menschen. Durch die Einführung der Begriffe Sättigungsdosis und Erhaltungsdosis (1941) und ihre klinische Bestimmung wurde eine genauere Dosierung der Digitalispräparate möglich. Untersuchungen von Okita und Mitarbeitern (1953) klärten unter Anwendung von C_{14} markiertem Digitoxin dessen Resorption, Ausscheidung und Blutkonzentration (1o7, 131).

Trotz der oben beschriebenen bedeutsamen Fortschritte, blieb die Digitalistherapie wegen der geringen therapeutischen Brei-

te der Präparate und der interindividuell unterschiedlichen Reaktion auf die Medikation, für die bis heute keine befriedigende Erklärung gefunden wurde, problematisch. Intoxikationen gefährden auch heute noch Patienten vital, zu niedrige Wirkspiegel machen die Therapie ineffektiv. Eine Möglichkeit der Therapiekontrolle anhand des Serumspiegels bieten in neuerer Zeit die Radioimmunoassays.

II) Die Geschichte der Radioimmunoassays

1) Yalow und Berson

Die Geschichte der Radioimmunoassays begann 1956 mit der Arbeit von Yalow und Berson über das Verschwinden von J^{131}-markiertem Insulin aus dem Blut von mit Insulin behandelten Diabetikern. Sie stellten fest, daß die Elimination des radioaktiven Insulins aus dem Kreislauf der mit Insulin vorbehandelten Patienten wesentlich verzögert ist und vermuteten daraufhin die Anwesenheit von Insulinantikörpern (insulinbindende γ-Globuline) in deren Blut. Sie untersuchten entsprechende Plasmaproben nach Injektion von J^{131}-markiertem Insulin und fanden einen großen Teil der Aktivität in der γ-Fraktion; dann wurden Papierstreifen in eine Lösung mit nicht radioaktivem Insulin gelegt und anschließend mit dem radioaktiv markierten Diabetikerserum in Kontakt gebracht; dieses wurde aufgesättigt, und daraufhin war das J^{131}-markierte Insulin nicht mehr in der γ-Fraktion nachweisbar. Daraus schlossen Yalow und Berson, daß nicht-radioaktives Insulin radioaktiv markiertes von den Antikörpern verdrängt und sich somit beide Varianten in einem Wettbewerb bzgl. der Insulinantikörperbindungskapazität befinden. Sie zogen die Konsequenz, diese Erscheinung zur Bestimmung unbekannter Insulinmengen auszunutzen.

1957 veröffentlichten sie erste Hinweise, 1959/6o erschien die erste ausführliche Beschreibung der neuen Methode. Etwa zur gleichen Zeit wurde dasselbe Prinzip von Eknis und B. Murphy, Kanada, für die Thyroxinbestimmung entdeckt (1, 165, 244, 269, 317, 318).

2) Die Anfänge des Digoxin-Radioimmunoassays

Die Bestimmung des Digoxinspiegels in Körperflüssigkeiten anhand von Radioimmunoassays geht auf Versuche von T.W.Smith et al., 1969, (269), sowie V.P.Butler und John F.Watson zurück. In der 1972 erschienenen Arbeit (3o4) erläutern Watson und Butler ihre Methode, die auf derjenigen von Yalow und Berson fußt; spezifische Antikörper wurden durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen.

In den letzten Jahren fanden die radioimmunologischen Bestimmungsmethoden eine rasche Verbreitung.

3) Überblick über die mit RIA-Methoden bestimmbaren Stoffe

1974 bestimmte man nach Vecsei (29o) folgende Stoffe mit Radioimmunoassays:

1) Hormone:
   a) Peptidhormone (ACTH, TSH, HGH, LH, FSH, Prolactin, Vasopressin, Oxytocin, MSH, HPL, HCG, Gastrin, Insulin, Glukagon, Enteroglukagon, Sekretin, Parathormon, Calcitonin, Angiotensin I+II, Bradykinin, Erythropoietin)
   b) Steroidhormone (Östradiol, Östriol, 17-OH-Progesteron, Testosteron, Cortisol, Corticosteron, 11-Desoxycortisol Substanz S, Desoxycorticosteron, Aldosteron u.a.)
   c) Schilddrüsenhormon T3, T4
2) Plasmaproteine: Albumin, Gammaglobuline, Lipoproteine, Thyroxinbindendes Globulin
3) Enzyme: Chymotrypsin, Trypsin, C-1Esterase, Fructose-1,6-Diphosphatase

4) Mikrobiologische Antigene:	Staphylokokken-B-Enterotoxin, Vaccinaantigen, Australiaantigen, RNS-Virus-Protein, Schistosoma-Mansoni-Antigen
5) Tumorantigen:	Carcino-embryonales Antigen (CEA), alpha-Fetoprotein
6) Pharmaka:	Gentamycin, Morphin, Aldactone, Digoxin, Barbiturate
7) Verschiedenes:	AMP (cyclisches Adenosinmonophosphat), GMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) influenzaspezifisches Immunglobulin G, Folsäure, Ribosomen, Prostaglandin

4) Kritikansätze an der Methode in der Fachliteratur

Seit ihrer Entdeckung ist die Diskussion über das Für und Wider radioimmunologischer Bestimmungsmethoden, besonders bzgl. der Pharmaka - so auch bzgl. des Digoxins - nicht abgerissen. Immer wieder wird die Frage aufgeworfen, ob die 1952 von Borth aufgestellten Zuverlässigkeitskriterien Genauigkeit, Präzision, Spezifität und Empfindlichkeit hinreichend erfüllt werden. "In jedem Fall kann jedoch gesagt werden, daß die Spezifität radioimmunologischer Methoden im Vergleich zu biologischen, photometrischen und fluorimetrischen höher ist." (1)

Seit kurzem sind sog. "Kits" (Röhrchen, deren Innenwand mit spezifischen Antikörpern beschickt ist) im Handel, die jedem für radioimmunologische Arbeiten ausgerüsteten Routinelabor die schnelle und zeitsparende Bestimmung des Serumdigoxinspiegels ermöglichen. Vor dem Hintergrund der kritischen Diskussion sagte Dubasik 1974: "Based on its sensitivity, rapidity and simplicity RIA appears, at present, to be the most convenient method available for the routine clinical laboratory

to assay digoxin in biological fluids... the clinical utility of the RIA for serum digoxin then,... has its value, when carefully interpreted in conjunction with the clinical status of the patient and his electrocardiographic findings. Serum electrolytes, renal function, age and the nature and severity of the underlying heart desease are among variables, which must be considered, when assessing digoxin toxicity." (165)

B) DIE FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

I) Es soll die Korrelation zwischen erhöhten RIA-Digoxinwerten und in der Literatur ausgewiesenen klinischen Parametern bei Patienten mit Verdacht auf Digitalisintoxikation aufgezeigt werden.

II) Die in der Fachliteratur hinsichtlich der Methode und der Messwertkorrelation zur Klinik kontrovers diskutierten Punkte sollen dargestellt werden.

C) METHODE

I) Die Problematik einer exakten Digitalistherapie

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß ein hoher Prozentsatz der auf orale Dauermedikation eingestellten Patienten mit seiner Digitalisierung nicht auf einer zufriedenstellenden therapeutischen Ebene liegt (86,181). Entweder man erreicht keine therapeutisch wirksamen Serumspiegel (24), oder es bestehen deutliche Unverträglichkeitserscheinungen, so-

wohl subjektiv seitens des Patienten als auch objektiv z.B., im Sinne von EKG-Veränderungen (12o).
Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Serumdigoxinspiegel und den klinischen Symptomen von Patienten, deren Aufnahmebefunde unter Digitalismedikation im Sinne einer Intoxikation auffällig waren.

II) Patientenkollektiv und Materialien

Die ausgewählten Patientenkollektive entstammen dem:

HEILIGEN-GEIST-HOSPITAL

v.Broichhausen-Allee 1
4152 Kempen 1

Verwendete Materialien:

1) käuflicher Kit der Firma Boehringer, der mit J^{125}-Tracern und "Solid-Phase"-Trennverfahren arbeitet
2) übl. Materialien zur Bestimmung von:
   a) Serumelektrolyten
   b) Harnstoff, Kreatinin

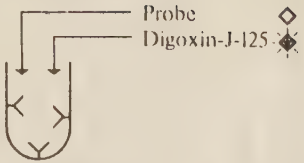
Es wurde bei Patienten, deren klinische Aufnahmebefunde - unabhängig von der Einweisungsdiagnose - den Verdacht einer Digitalisintoxikation aufkommen ließen, der Serumdigoxinspiegel mit einem käuflichen RIA-Kit der Firma Boehringer bestimmt, die Blutentnahme erfolgte morgens nüchtern vor der Präparateinnahme.

III) Testprinzip des verwendeten Kits

Das Prinzip des RIA-Kits ist wie folgt (31):

Testprinzip

RIA-Digoxin



1. Pipettieren

2. Inkubieren

3. Ausleeren

4. Messen

Konstante Mengen von Digoxin-Antikörpern sind an die Innenwand von Kunststoffröhrchen fixiert.

Nicht markiertes Digoxin aus Serum bzw. Standard und POD - bzw. J-125-markiertes Digoxin konkurrieren um die Antikörper, d.h. je mehr Digoxin aus der Probe angeboten wird, desto weniger markiertes Digoxin wird von den Antikörpern gebunden.
Die Inkubationszeit beträgt 1 Stunde bei 20–25° C.

Nichtgebundenes markiertes Digoxin und Proben-Digoxin werden nach der Inkubation entfernt und die Röhrchen einmal ausgespült.

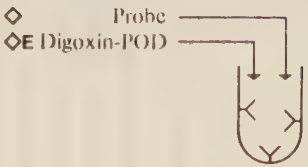
Die wandgebundene Aktivität wird bestimmt.

Die Radioaktivität des wandgebundenen Antikörperkomplexes kann sofort im Gamma-Zähler gemessen werden. Die Zählzeiten pro Röhrchen betragen etwa 1 Minute. Ausgewertet wird über eine »Eichkurve«. Dies ist sowohl manuell als auch über Rechner möglich.

Die Enzymaktivität des wandgebundenen Antikörper-Digoxin-POD-Komplexes wird durch Zugabe eines geeigneten Substrates ermittelt.

Nach ca. 1 Stunde bei 20–25° C wird der Röhrcheninhalt in die Meßküvette überführt und die Konzentration des gebildeten Farbstoffes bei 405 nm ermittelt. Ausgewertet wird über eine »Eichkurve«. Dies ist sowohl manuell als auch über Rechner möglich.

Enzymun-Test® Digoxin



1. Pipettieren

2. Inkubieren

3. Ausleeren

Substrat

4. Inkubieren

5. Messen

IV) Toxischer Serumspiegelbereich und klinische Parameter einer Digitalisintoxikation

Der toxische Bereich wurde entsprechend den Literaturangaben (12,13,21,41,67,77,123,235,279) bei Serumspiegeln $\geq$ 2,o ng/ml angenommen; der für den Kit von der Firma angegebene "Überlappungsbereich" (1,6-2,o ng/ml) wurde berücksichtigt. Parallel zu der Bestimmung des Serumspiegels wurde ein EKG abgeleitet, außerdem wurden Kreatinin, Harnstoff und Serumelektrolyte bestimmt. Anhand eines selbst entworfenen Prüfbogens wurden die betreffenden Patienten anamnestisch und klinisch untersucht; hierbei fanden die in der Fachliteratur (22,6o,11o,129,158,255) ausgewiesenen Parameter Berücksichtigung:

I) Cardiologische Parameter:
1) EKG-Veränderungen:
   a) Frequenz
   b) Lagetyp
   c) Kammerendteilveränderungen (ST-Senkungen, T-Abflachungen, T-Negativierungen)
   d) Veränderungen von PQ- und QT-Dauer
   e) Rhythmusstörungen
2) Bestehende Herzklappenfehler
3) Durchgemachter Myocardinfarkt
4) Belastungsdyspnoe
5) Akrocyanose

II) Laborparameter:
1) Renale Parameter (Kreatinin, Kreatininclearance, Harnstoff)
2) Serumelektrolyte (Na, K, Cl, Ca, Mg)

III) Nierenfunktions-: störungen
- 1) abgelaufene Glomerulonephritis
- 2) abgelaufene Pyelonephritis
- 3) chr. Nierenschädigung bei Diabetes mellitus

IV) Allg.klinische Pa-: rameter
- 1) Gastro-Intestinale Symptome
  - a) Übelkeit
  - b) Erbrechen
  - c) Diarrhoe
- 2) Neurotoxische Symptome
  - a) Nausea
  - b) Gelbsehen, Doppelbilder, Skotom, Minderung des Sehvermögens
  - c) Kopfschmerzen, Unruhe, Schlafstörungen
  - d) Psychische Veränderungen

Ferner wurden in den Prüfbögen Alter, Größe und Gewicht des jeweiligen Patienten festgehalten, sowie Art und Dauer der Medikation genau erfaßt.

V) Methodisches Vorgehen

1) Patientenauswahl

Es wurden Patienten mit oraler Dauermedikation ausgewählt, die auf Erhaltungsdosen der Präparate Novodigal bzw. Lanitop, also Digitalispräparaten mit mittelschneller Abklingquote, eingestellt waren.

2) Darstellung von Ausschlußfaktoren

Die Resorptionsverhältnisse (z.B. mögliche gastrointestinale Erkrankungen) wurden anamnestisch überprüft, ebenso die übrige Medikation der betreffenden Patienten. Die Einnahme von Pharmaka, die den Glykosideffekt verstärken bzw. zu Kreuzreaktionen im RIA führen könnten (z.B. Ca, Saluretika mit kaliuretischer Wirkung, Chinidin, Laxantien, Amphotericin B, Glucocorticoide und Reserpin) wurde berücksichtigt bzw. ausgeschlossen. Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen im Sinne der Hyper-

bzw. Hypothyreose, Serumbilirubinerhöhungen, Plasmaalbuminspiegelveränderungen sowie schwerwiegenden Störungen des Ca- und Mg-Stoffwechsels wurden aus noch zu diskutierenden Gründen von der Untersuchung ausgenommen.

3) Klinische Kontrollen

Nach der Bestimmung der unter Punkt IV genannten Parameter wurde die Digoxindosierung der Patienten überprüft; bei Patienten mit Serumdigoxinspiegeln > 3,6 ng/ml (n=12) bzw. mit Serumwerten < 3,6 ng/ml und schwerwiegenden EKG-Veränderungen (AV-Block II°- n=1, Extrasystolen - n=1 sowie kombinierten Rhythmusstörungen - n=25) wurde die Digitalismedikation abgesetzt; in allen anderen Fällen (n=62) wurde die Dosis reduziert bzw. der Patient auf ein "Mite"-Präparat umgestellt. Anschließend wurden in durchschnittlich fünftägigem Abstand unter Berücksichtigung der Eliminationsquote von ß-Acetyl- und ß-Methyldigoxin (2o%) sowie der in der Literatur (171,238) beschriebenen Digoxinkinetik der Serumdigoxinspiegel und alle oben aufgeführten Parameter erneut bestimmt. Diejenigen Patienten, die seit der ersten Blutentnahme kein Digitalis erhalten hatten (n=39), wurden bei normalisierten Serumwerten und unauffälligen klinischen Befunden (n=3o) auf o,1-o,2 mg ß-Acetyldigoxin (Novodigal "mite") neu eingestellt, bei noch "toxischen" Spiegeln (n=9) bekamen sie weiterhin kein Digitalis. Ferner wurde bei Probanden, die trotz vorheriger Dosisreduzierung noc Serumwerte von 3,1-3,6 ng/ml aufwiesen (n=2), die Medikation a gesetzt. Bei allen übrigen Patienten mit Spiegeln von 1,6-3,o /ml (n=25) wurde die Dosis weiter reduziert bzw. ein "Mite"-Präparat verabreicht. Bei gut eingestellten, klinisch unauffälligen Probanden (n=35) wurde die Dosierung beibehalten. Eine dritte Kontrolle erfolgte im gleichen Zeitabstand (vrgl. hierzu Tab. 1 - S. 19 sowie S. 36/37).

4) Vorgehen bei der Auswertung

In die Auswertung gingen nach den obigen Kriterien 1o1 Patienten ein. Die in Prüfbögen dokumentierten Untersuchungsergebnis wurden mit dem Zwei-Stichproben-T-Test statistisch ausgewertet

D) E R G E B N I S S E

I) Das Verhalten des Serumdigoxinspiegels bei dem untersuchten Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und während des Klinikaufenthalts

Das Patientenkollektiv zeigte bei der ersten Blutentnahme einen durchschnittlichen Serumdigoxinspiegel von 2,9 ng/ml ± o,9 v(x) = o,8, mit einer Streubreite von 1,8-6,8 ng/ml; nur zwei Patienten lagen in dem von der Firma angegebenen "Überlappungsbereich", in dem sog. "Risikofaktoren" zur Manifestierung einer Intoxikation führen. Beide hier genannten Patienten hatten eine Herzvorschädigung. Insgesamt war der Serumdigoxinspiegel gegenüber einem Vergleichskollektiv, das aus in Bezug auf Intoxikationssymptome klinisch unauffälligen Patienten mit oraler Dauermedikation bestand (n=1o1, 46 ♂:55 ♀, Durchschnittsalter: 7o,2 ± 9,2 Jahre, Serumdigoxin: $\bar{x}$ = 1,3 ng/ml ± o,2, v(x) = o,1) signifikant erhöht ($P<o,o5$). Nach Therapiekorrektur betrug $\bar{x}$ 1,9 ng/ml ± o,7, v(x) = o,5, mit einer Streubreite von o,7-4,8 ng/ml; bei der dritten Kontrolle war der mittlere Serumwert auf 1,4 ng/ml ± o,6, v(x) = o,4, gesunken und lag somit im von der Firma angegebenen "therapeutischen" Bereich.

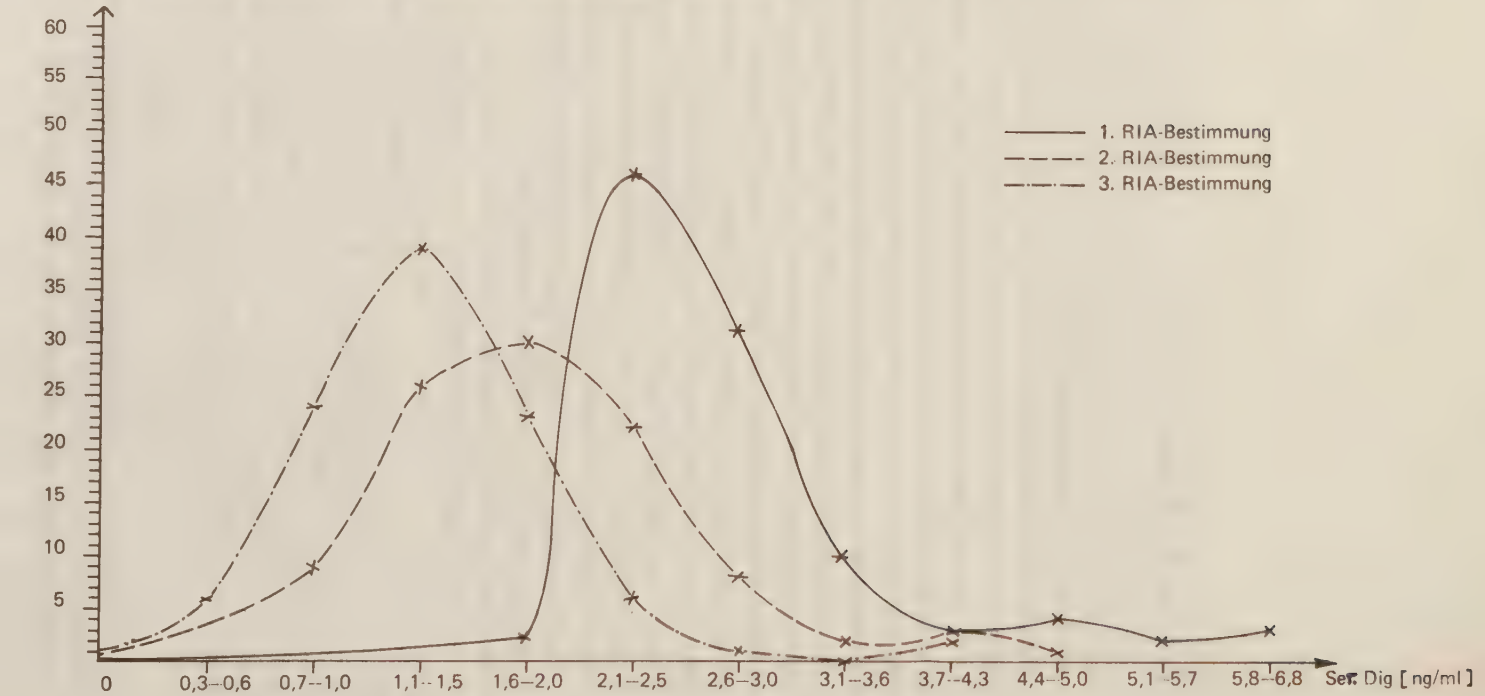
Tabelle 1 zeigt die genaue Digoxindosierung des Patientenkollektivs bei den drei Blutentnahmen (vrgl. hierzu S. 18 und 36/37).

Tabelle 1:

Glykosid	Erhaltungsdosis (mg)	1.Abnahme n-Pat.	2.Abnahme n-Pat.	3.Abnahme n-Pat.
	o,-	-	39	11
ß-Methyldig.	o,1	2	31	29
	o,2	58	1	1
	o,3	2	-	-
ß-Acetyldig.	o,1	1	7	49
	o,2	8	2o	11
	o,3	4	3	-
	o,4	24	-	-
	o,5	-	-	-
	o,6	2	-	-

Abbildung 1, S. 2o, verdeutlicht, wieviele Patienten des Gesamtkollektivs bei den drei Blutentnahmen jeweils im "toxischen", "subtoxischen" und "Norm"-Bereich lagen.

Abbildung 1: Auf der Ordinate ist mit n die Anzahl der Patienten bezeichnet, die bei den drei Blutentnahmen jeweils in den auf der Abzisse aufgetragenen Serumdigoxinspiegelbereichen liegt. Man sieht, daß die Kurvenmaxima bei der zweiten und dritten Kontrolle in niedrigeren Bereichen als bei der ersten liegen. Besonders zum Zeitpunkt der dritten Entnahme wird die Verschiebung des Kurvenmaximums in den Normbereich deutlich. Die Tatsache, daß einige Patienten (9) bei der dritten Kontrolle noch in den „toxischen" Bereichen liegen, ist im Einzelfall auf eine vorliegende chronische Niereninsuffizienz zurückzuführen.



II) Korrelation des Glykosidspiegels zu EKG-Parametern

1) Gesamtüberblick

Im Folgenden soll zunächst der Zusammenhang zwischen dem Serumdigoxinspiegel und EKG-Veränderungen - als erstem, objektiven Intoxikationsparameter - dargelegt werden.

Tabelle 2

	1.Abnahme	2.Abnahme	3.Abnahme
Elektrokardiogramm	n-Pat.	n-Pat.	n-Pat.
Kammerendteilveränderungen	1o1	92	31
Rhythmusstörungen	79	35	15

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle 1oo% der Patienten Kammerendteilveränderungen zeigten, sowie 79 von 1o1 (78,2%) Rhythmusstörungen hatten (Serumdigoxinspiegel = 2,9 ng/ml); bei der zweiten Blutentnahme (Serumdigoxin = 1,9 ng/ml) litten noch 91,1% an Kammerendteilveränderungen und 35 von 1o1 (34,7%) an Rhythmusstörungen; bei der dritten Kontrolle gingen das Auftreten der Kammerendteilveränderungen und die Häufigkeit der Rhythmusstörungen auf 3o,7 bzw. 14,9% zurück. Der Serumdigoxinspiegel lag mit 1,4 ng/ml nunmehr im Bereich der Norm.

2) Darstellung der Beziehung von Kammerendteilveränderungen und Rhythmusstörungen zu RIA-Digoxinwerten

Eine genaue Übersicht über die Beziehung zwischen den einzelnen EKG-Veränderungen und dem Serumdigoxinspiegel vermittelt Tabelle 3:

Tab. 3

Serumdigoxinkonzentration (Ser.dig.) und EKG-Veränderungen bei 101 Patienten mit dem Verdacht einer Digitalisintoxikation

EKG-Veränderungen	1. ABNAHME				2. ABNAHME				3. ABNAHME			
	Patienten n	%	Ser. dig. (ng/ml) $\bar{x} \pm s$	v(x)	Patienten n	%	Ser. dig. (ng/ml) $\bar{x} \pm s$	v(x)	Patienten n	%	Ser. dig. (ng/ml) $\bar{x} \pm s$	v(x)
1. Kammerendteil-veränderungen muldenförmige St-Senkungen + präterm.neg.T	101	100	2,9 ± 0,9	0,8	92	91,1	2,0 ± 0,7	0,5	31	30,7	1,8 ± 0,8	0,7
2. Rhytmusstörungen a) AV-Block I°	56	55,5	3,0 ± 1,1	1,1	13	12,9	2,5 ± 0,9	0,7	2	1,9	2,0 ± 0,2	--
b) AV-Block II°	2	1,9	3,2 ± 0,6		1	0,9	2,6 ± 0,8		-			
c) AV-Block III°	-				-				-			
d) Bigeminus	28	27,7	2,7 ± 0,8	0,6	10	9,9	2,6 ± 0,9	0,8	1	0,9	1,8	
e) monotope ES	1	0,9	4,5		-				-			
f) polytope ES	4	3,9	4,1 ± 1,3	1,2	1	0,9	2,3		-			
g) Vorhofflimmern	19	18,8	2,9 ± 0,8	0,5	17	16,8	2,0 ± 0,6	0,4	12	11,8	1,4 ± 1,0	0,2

Man sieht, daß neben den Kammerendteilveränderungen die PQ-Verlängerung im Sinne des AV-Blocks I^{o} mit 55,5% zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle zu den häufigsten EKG-Veränderungen zählte, gefolgt von Bigeminus-Extrasystolen mit 27,7% und dem Vorhofflimmern bei Bradycardie ($v < 6o$) mit 18,8%. Alle Patienten, die bei der ersten und zweiten Blutentnahme EKG-Veränderungen aufwiesen, hatten - wie Tabelle 3 zeigt - deutlich im "toxischen" Bereich liegende Serumdigoxinspiegel.

22 Patienten (21,8%) zeigten bei der ersten Kontrolle ausschließlich Kammerendteilveränderungen im EKG; ihr mittlerer Serumdigoxinwert lag mit 2,5 ng/ml ± o,4, v(x) = o,2 deutlich - wenn auch nicht statistisch signifikant ($P > o,o5$) - niedriger als der von Patienten mit zusätzlichen Rhythmusstörungen (Beispiel: 34 Patienten (33,7%) litten an Kammerendteilveränderungen und einem AV-Block I^{o}, ihr durchschnittlicher Serumdigoxinwert betrug 3,1 ng/ml ± 1,1, v(x) = 1,o)

Es zeigte sich, daß die Häufigkeit der Kammerendteilveränderungen, der AV-Blockierung sowie des Bigeminus bei der zweiten und dritten Kontrolle mit sinkendem Serumdigoxinspiegel deutlich zurückging. Polytope und monotope Extrasystolen traten bei der dritten Blutentnahme überhaupt nicht mehr auf.

Bereits zum Zeitpunkt der zweiten Blutprobe war das Vorhofflimmern mit 16,8% die häufigste Rhythmusstörung. Diese EKG-Veränderung zeigte im Gegensatz zu den übrigen keine deutliche Rückbildungstendenz, sondern umfaßte bei der dritten Serumdigoxinkontrolle mit einer Häufigkeit von n = 12 (11,9%) 8o% der insgesamt noch bestehenden Rhythmusstörungen. Patienten, die bei der dritten Kontrolle noch an EKG-Veränderungen litten, hatten - mit Ausnahme der Kranken mit bradycardem Vorhofflimmern - Digoxinwerte im sog. "Überlappungsbereich".

3) Kombinierte Rhythmusstörungen und Glykosidwerte

Bei 31 Patienten (3o,7%) traten kombinierte Rhythmusstörungen

auf; zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme betrug der mittlere Serumdigoxinspiegel dieser Patienten 3,o ng/ml ± o,9, v(x) = o,8), lag somit leicht über dem Durchschnittswert des Gesamtkollektivs (2,9 ng/ml ± o,9), zeigte jedoch gegenüber dem Digoxinspiegel der übrigen 74 Patienten (2,9 ng/ml ± o,9) keinen signifikanten Unterschied. Bei der zweiten Kontrolle hatten nur noch sieben der 1o1 Patienten kombinierte Rhythmusstörungen (6,9%); ihr mittlerer Serumdigoxinwert lag mit 2,9 ng/ml ± 1,o, v(x) = o,9, noch deutlich im toxischen Bereich und war im Vergleich zu dem Durchschnittswert der restlichen Patienten (1,8 ng/ml ± o,6) signifikant erhöht ($P < o,o5$). Bei der dritten Blutentnahme waren kombinierte Rhythmusstörungen nicht mehr zu beobachten.

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die in Kombination aufgetretenen Rhythmusstörungen:

Tabelle 4:

	1.Abnahme				2.Abnahme			
EKG-Veränderungen	Pat. n	%	Ser.dig.(ng/ml) $\bar{x} \pm s$	v(x)	Pat. n	%	Ser.dig.(ng/ml) $\bar{x} \pm s$	v(x)
1) AV-Block I° +Bigeminus	19	18,8	2,7 ± o,9	o,7	6	5,9	2,9 ± 1,1	1,o
2) AV-Block I° +monotope ES	1	1,o	4,5		-			
3) AV-Block I° +polytope ES	2	2,o	4,4		-			
4) AV-Block II° +Vorhofflimmern	1	1,o	3,6		-			
5) Bigeminus +Vorhofflimmern	7	6,9	3,o ± o,6	o,3	1	1,o	2,6	
6) Vorhofflimmern +polytope ES	1	1,o	2,4		-			

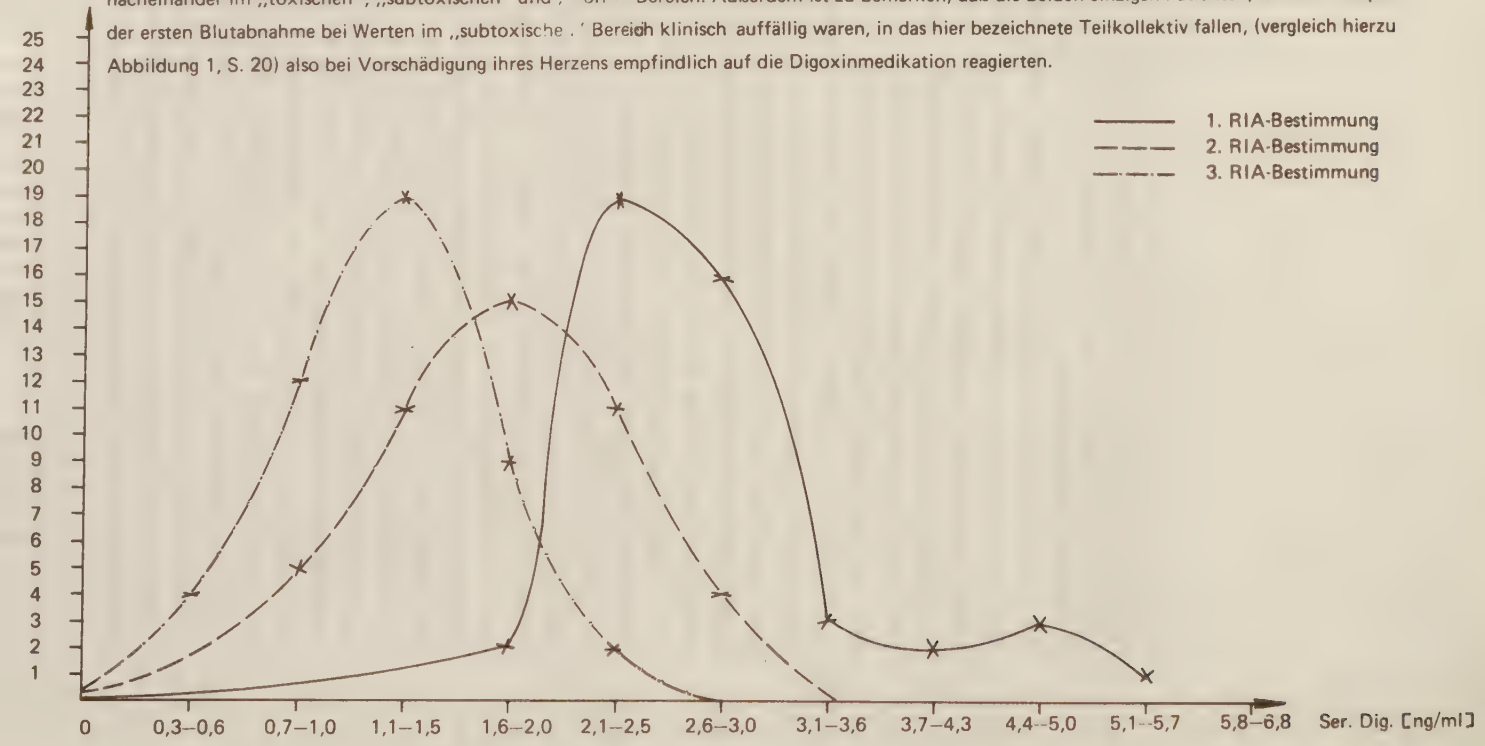
Am häufigsten traten AV-Blockierungen I° und Bigeminusextrasystolen in Kombination auf; der durchschnittliche Serumdigoxinspiegel der betroffenen Patienten lag mit 2,7 ng/ml ± o,9 leicht unter dem Durchschnittswert des Gesamtkollektivs (2,9 ng/ml ± o,9). Es war überhaupt zu bemerken, daß Bige-

minusextrasystolen im toxischen Bereich bei niedrigeren Serumdigoxinspiegeln auftraten als die übrigen Rhythmusstörungen.

4) Serumdigoxinspiegel und EKG-Veränderungen bei Patienten mit vorgeschädigtem Herzen

Bei 46 der 1o1 Patienten (45,5%) ließen sich anamnestisch bzw. klinisch ein durchgemachter Infarkt bzw. ein Klappenvitium feststellen (n = 36: Infarkt, n = 8: Klappenvitium, n = 2: Infarkt + Klappenvitium). Bei der ersten Blutentnahme zeigten diese Patienten einen durchschnittlichen Serumdigoxinspiegel von 2,8 ng/ml $\pm$ o,8, v(x) = o,6 (Pat. ohne Vorschädigung des Herzens: 2,9 ng/ml $\pm$ 1,o). Zu diesem Zeitpunkt litten 36 der 46 Patienten an Rhythmusstörungen, dies entsprach 45,6% der insgesamt aufgetretenen Rhythmusstörungen. Der Anteil dieser Patientengruppe an den kombiniert aufgetretenen Rhythmusstörungen betrug 42,o%. Bei der zweiten Kontrolle lag der mittlere Serumdigoxinwert bei 1,8 ng/ml $\pm$ o,5, v(x) = o,3 (Pat. ohne Vorschädigung des Herzens: 2,o ng/ml $\pm$ o,8). Nur noch 16 der 46 Patienten zeigten Rhythmusstörungen (34,8%); der Anteil an den insgesamt noch vorhandenen Rhythmusstörungen war jedoch mit 45,7% leicht angestiegen - eine Beobachtung, die in Zusammenhang mit der Vorschädigung des Herzens, die die Digitalisempfindlichkeit steigert, zu interpretieren ist. Zum Zeitpunkt der dritten Blutentnahme betrug der mittlere Serumdigoxinspiegel dieser Patienten 1,3 ng/ml $\pm$ o,4, v(x) = o,2; es lagen nur noch in vier Fällen Rhythmusstörungen vor. Trotz vorgeschädigten Herzens zeigte sich also mit sinkendem Serumdigoxinspiegel - wie bei dem Gesamtkollektiv - eine deutliche Rückbildungstendenz der digitalisinduzierten EKG-Veränderungen. Bei den Kontrollwerten im toxischen bzw. "Überlappungsbereich" waren signifikante Unterschiede zu den Serumspiegeln der Patienten ohne Vorschädigung des Herzens nicht zu bemerken. Die Analogie zu dem Gesamtkollektiv verdeutlicht Abbildung 2:

Abbildung 2: Auf der Ordinate ist mit n die Anzahl der Patienten bezeichnet, die zum Zeitpunkt der drei Blutentnahmen in denauf der Abzisse in ng/ml angegebenen Serumdigoxinbereichen lag. Die Abbildung ist ein Analogon zu Abbildung 1, bezieht sich jedoch nur auf Patienten mit vorgeschädigtem Herzen – also auf ein Teilkollektiv, das 46 Patienten umfaßt. Sie verdeutlicht, daß bzgl. der Kurvenverläufe der Patienten mit vorgeschädigtem Herzen kein signifikanter Unterschied zum Gesamtkollektiv besteht. Die Kurvenmaxima liegen – wie bei dem Gesamtkollektiv – bei den drei Kontrollen nacheinander im „toxischen", „subtoxischen" und „Norm"-Bereich. Außerdem ist zu bemerken, daß die beiden einzigen Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Blutabnahme bei Werten im „subtoxische . ' Bereich klinisch auffällig waren, in das hier bezeichnete Teilkollektiv fallen, (vergleich hierzu Abbildung 1, S. 20) also bei Vorschädigung ihres Herzens empfindlich auf die Digoxinmedikation reagierten.



III) Analyse von Nierenfunktion und Elektrolythaushalt des Patientenkollektivs

1) Gesamtüberblick

In zeitlichem Zusammenhang mit den EKG-Kontrollen war die Nierenfunktion der 1o1 Patienten überprüft worden.

Zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme zeigten sich bei einem durchschnittlichen Serumdigoxinspiegel von 2,9 ng/ml $\pm$ o,9 ein Serumkreatininwert von $\bar{x}$ = 1,7 mg% $\pm$ 1,2, v(x) = 1,3 (Normwert = o,4-1,2 mg%), sowie ein leicht erhöhter Serumharnstoff. Insgesamt litten 63 Patienten (62,4%) an einer Nierenfunktionsstörung. Die zweite Kontrolle wies bei einem Serumdigoxin von 1,9 ng/ml $\pm$ o,7 einen Kreatininwert von 1,5 mg% $\pm$ o,9, v(x) = o,8, aus; der Harnstoffwert lag ebenfalls noch knapp über der Norm. 44 Patienten (43,6%) wiesen noch eine Nierenerkrankung auf. Die dritte Blutentnahme zeigte bei einem Serumdigoxinspiegel von 1,4 ng/ml $\pm$ o,6 einen mit 1,3 mg% $\pm$ o,8, v(x) = o,6, noch immer leicht erhöhten Serumkreatininwert; der Serumharnstoff lag im Normbereich. Der erhöhte Kreatininwert ist mit der chronischen Nierenfunktionseinschränkung von 34 Patienten zu erklären.

Analysierte man das Patientenkollektiv hinsichtlich der renalen Parameter genauer, so konnte man vier Gruppen unterscheiden:

1) Nierengesunde Patienten (n=3o), d.h.: Patienten mit normalen Serumkreatinin- und Harnstoffwerten, sowie unauffälliger endogener Kreatininclearance
2) Patienten mit akuter Glomerulo- oder Pyelonephritis (n=29), deren Labordaten sich während des stationären Aufenthaltes normalisierten
3) Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (n=34)
4) Patienten mit Hypokaliämie bei intakter Nierenfunktion (n=8)

2) Beschreibung von Serumdigoxinspiegel und EKG bei vier hinsichtlich ihrer Nierenfunktion unterschiedlichen Patientengruppen

a) In der Gruppe 1 ergab sich zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle ein durchschnittlicher Serumdigoxinspiegel von 3,o ng/ml $\pm$ 1,2, v(x) = 1,4; bei der zweiten Blutentnahme betrug der mittlere Digoxinwert 2,o ng/ml $\pm$ o,6, v(x) = o,4; die dritte Kontrolle wies ein mittleres Serumdigoxin von 1,4 ng/ml $\pm$ o,4, v(x) = o,1, aus. Es ist anzumerken, daß in dieser Patientengruppe nur ein Proband eine zu hohe Dosierung erhalten hatte.

b) Die Gruppe 2, d.h., die akut Nierenkranken, zeigten zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle bei durchschnittlichen Kreatininwerten von 1,9 mg% $\pm$ o,8, v(x) = o,7, einen Serumdigoxinwert von 2,7 ng/ml $\pm$ o,6, v(x) = o,4. 75,6% der Patienten hatten Herzrhythmusstörungen. Bei der zweiten Blutentnahme lag bei einem noch leicht erhöhten Kreatininwert von 1,3 mg% $\pm$ o,4, v(x) = o,2, der Serumdigoxinspiegel mit 1,6 ng/ml $\pm$ o,5, v(x) = o,2, bereits nahezu im Bereich der Norm. Nur noch sieben Patienten zeigten Rhythmusstörungen. Die dritte Blutprobe wies mit einem Kreatininwert von 1,o mg% $\pm$ o,1, v(x) = o,-, bei einem Serumdigoxin von 1,2 ng/ml $\pm$ o,5, v(x) = o,2, unauffällige Nierenwerte bei im Normbereich liegenden Serumdigoxinspiegel aus. Nur noch drei Patienten litten an Rhythmusstörungen; es handelte sich in allen drei Fällen um Vorhofflimmern. Die durchschnittlichen Serumdigoxinwerte dieser Gruppe lagen sowohl niedriger als die der Gruppe 1, als auch unter denen des Gesamtkollektivs. Der kurzfristig erhöhte Medikamentenspiegel im Serum trat in Zusammenhang mit der akuten Nierenfunktionsstörung auf und kehrte mit ausgeheilter Nierenerkrankung in den Bereich der Norm zurück.

c) Die Gruppe 3 zeigte bei der ersten Blutentnahme durchschnitt-

liche Serumdigoxinspiegel von 3,o ng/ml ± o,9, v(x) = o,9, bei einem Kreatininwert von 2,4 mg% ± 1,5, v(x) = 2,2. 76,5% der Patienten hatten Herzrhythmusstörungen. Bei der zweiten Abnahme lag der Serumdigoxinwert nach Therapie der chronischen Niereninsuffizienz und Korrektur der Digoxinmedikation bei 2,1 ng/ml ± o,9, v(x) = o,7; dies war signifikant höher - $P < o,o5$ - als der Wert der akut Nierenkranken zum gleichen Zeitpunkt; der Serumkreatininwert betrug 2,2 mg% ± 1,2, v(x) = 1,3. 44,1% der Patienten litten an Herzrhythmusstörungen. Die dritte Kontrolle zeigte einen nahezu im Normbereich liegenden Durchschnittsdigoxinspiegel ($\bar{x}$=1,6 ng/ml ± o,8, v(x) = o,7) bei weiterhin erhöhtem Kreatininwert ($\bar{x}$=2,o mg% ± 1,1, v(x) = 1,1). Lediglich vier Patienten litten noch an erhöhten Serumwerten und Herzrhythmusstörungen zugleich. Trotz chronischer Niereninsuffizienz ließen sich somit bei entsprechender Therapie normale Durchschnittsdigoxinwerte erreichen; die Senkung des Medikamentenspiegels nahm jedoch längere Zeit in Anspruch als in den anderen Gruppen. Außerdem ist zu bemerken, daß diejenigen Patienten des Gesamtkollektivs, deren Serumdigoxinwerte bei der dritten Kontrolle noch "toxisch" waren, überwiegend in die Gruppe der Niereninsuffizienten gehörten.

d) Gruppe 4 bestand nur aus acht Patienten, die bei intakter Nierenfunktion eine Hypokaliämie aufgrund eines chronischen Laxantienabusus aufwiesen. Hier zeigte die erste Kontrolle einen Digoxinwert von 2,7 ng/ml ± o,2 bei einem durchschnittlichem Serumkalium von 3,7 mval/l ± o,3 (Normbereich: 4,1-5,6 mval/l). Bei der zweiten Blutentnahme war der Serumdigoxinspiegel auf 1,8 ng/ml ± o,5 gesunken, der mittlere K^+-Wert betrug 3,7 mval/l ± o,4; die dritte Kontrolle zeigte einen Serumdigoxinwert von 1,4 ng/ml ± o,4 bei einem K^+-Wert von 3,7 mval/l ± o,3. Die Kaliumwerte blieben wahrscheinlich auf dem Boden des von den Patienten fortgesetzten Laxantienabusus niedrig. Weitere Schlüsse waren aufgrund der geringen Patientenzahl nicht zu ziehen.

Auf den Zusammenhang zwischen K^+-Spiegel und Herzrhythmusstö-

rungen bei Digitalisintoxikation wird im folgenden Abschnitt nochmals eingegangen.

3) Darstellung der Einflußnahme des Faktors "Hypokaliämie" auf die Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme hatten 2o der 1o1 Patienten (19,8%) einen K^+-Spiegel < 4,1 mval/l. Bei einem durchschnittlichen K^+-Wert von 3,6 mval/l $\pm$ o,3, v(x) = o,1, betrug der Serumdigoxinspiegel 2,9 ng/ml $\pm$ o,9, v(x) = o,8 (entsprechend dem mittleren Serumdigoxinwert des Gesamtkollektivs). 35% dieser Patienten zeigten Rhythmusstörungen im Sinne des Bigeminus, sowie der polytopen und monotopen Extrasystolen (dieser Prozentsatz umfaßt 8,9% der insgesamt aufgetretenen Rhythmusstörungen).

Erhöhte K^+-Spiegel (> 5,6 mval/l) hatten nur vier der 1o1 Patienten. Sie wiesen in erster Linie Verlängerungen der PQ-Zeit im Sinne des AV-Blocks I^o auf. Genauere Aussagen ließen sich wegen der kleinen Patientenzahl nicht machen.

Bei der zweiten Kontrolle war der K^+-Spiegel noch bei 18 der 2o Patienten erniedrigt; $\bar{x}$ betrug 3,6 mval/l $\pm$ o,3, v(x) = o,1 - war also unverändert; der Serumdigoxinwert lag bei 1,8 ng/ml $\pm$ o,8, v(x) = o,6, die Häufigkeit der Rhythmusstörungen war auf 27,8% zurückgegangen. Bei der dritten Blutentnahme hatten nur noch 11 Patienten einen K^+-Wert < 4,1 mval/l. Das Serumkalium betrug im Mittel 3,6 mval/l bei einem Serumdigoxin von 1,6 ng/ml $\pm$ o,8, v(x) = o,6. Rhythmusstörungen traten nur noch bei drei Patienten auf. Mit sinkendem Serumdigoxinspiegel ging somit die Häufigkeit der Rhythmusstörungen trotz fortbestehender Hypokaliämie zurück.

IV) Die Beziehung zwischen Glykosidspiegel und subjektiven klinischen Symptomen

Es wurden nunmehr diejenigen subjektiven klinischen Parameter untersucht, die nach den Aussagen der Fachliteratur (11o, 2o6, 255) bei der Digitalisintoxikation eine Rolle spielen.

Die Häufigkeit dieser subjektiven Symptome bei dem untersuchten Patientenkollektiv zeigt Tabelle 5:

Tab. 5

Serumdigoxinkonzentration (Ser.dig.) bei Patienten mit extracardialen Zeichen einer Digitalisintoxikation

Klinik	1. ABNAHME				2. ABNAHME				3. ABNAHME			
	Patienten		Ser. dig. (ng/ml)		Patienten		Ser. dig. (ng/ml)		Patienten		Ser. dig. (ng/ml)	
	n	%	$\bar{x} \pm s$	v(x)	n	%	$\bar{x} \pm s$	v(x)	n	%	$\bar{x} \pm s$	v(x)
Übelkeit	42	41,6	2,9 ± 0,9	0,9	18	17,8	2,3 ± 0,9	0,7	-			
Erbrechen	36	35,6	3,0 ± 1,0	0,9	10	9,9	2,5 ± 0,9	0,7	-			
Diarrhoe	11	10,9	2,8 ± 0,6	0,4	1	-	2,0 -	-	-			
Unruhe	29	28,7	2,9 ± 1,1	1,1	14	13,9	2,1 ± 0,5	0,2	2	2,0	1,8 ± 0,5	0,1
Schlafstörungen	29	28,7	2,9 ± 1,1	1,1	12	11,9	2,2 ± 0,5	0,3	2	2,0	1,8 ± 0,5	0,1
Kopfschmerzen	15	14,9	2,8 ± 0,1	0,9	10	9,9	2,0 ± 0,6	0,3	2	2,0	1,5 ± 0,1	2,5
Depressionen und psych.Veränderung.	14	13,9	2,7 ± 0,6	0,3	5	5,0	2,0 ± 0,7	0,4	-			
Anorexie	9	8,9	2,8 ± 0,8	0,6	7	6,9	1,9 ± 0,4	0,1	5	5,0	1,6 ± 0,3	0,1
Nausea	11	10,9	2,7 ± 0,1	0,3	2	2,0	2,3 ± 0,2	-				
Gelbsehen	5	5,0	2,7 ± 0,4	0,2	-				-			
Doppelbilder	4	4,0	2,8 ± 0,4	0,1	-				-			
Skotom	3	3,0	2,9 ± 0,2	-	-				-			
Hinderung des Sehvermögens	3	3,0	2,9 ± 0,2	-	-				-			

Die häufigsten subjektiven Anzeichen der Digitalisintoxikation bei dem untersuchten Patientenkollektiv waren nach Tabelle 5 die gastrointestinalen Symptome Übelkeit (41,6%) und Erbrechen (35,6%), wobei sechs Patienten ausschließlich an Übelkeit und 36 an Übelkeit und Erbrechen litten; ihre Serumdigoxinspiegel (2,8 ng/ml ± o,8 bzw. 3,o ng/ml ± 1,o) unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Relativ oft traten unspezifische Erscheinungen wie Unruhe (28,7%), Schlafstörungen (28,7%) und Kopfschmerzen (14,9%) auf. 14 der 1o1 Patienten zeigten psychische Veränderungen. Die subjektiven Symptome bildeten sich - wie Tabelle 5 ausweist - rasch zurück.

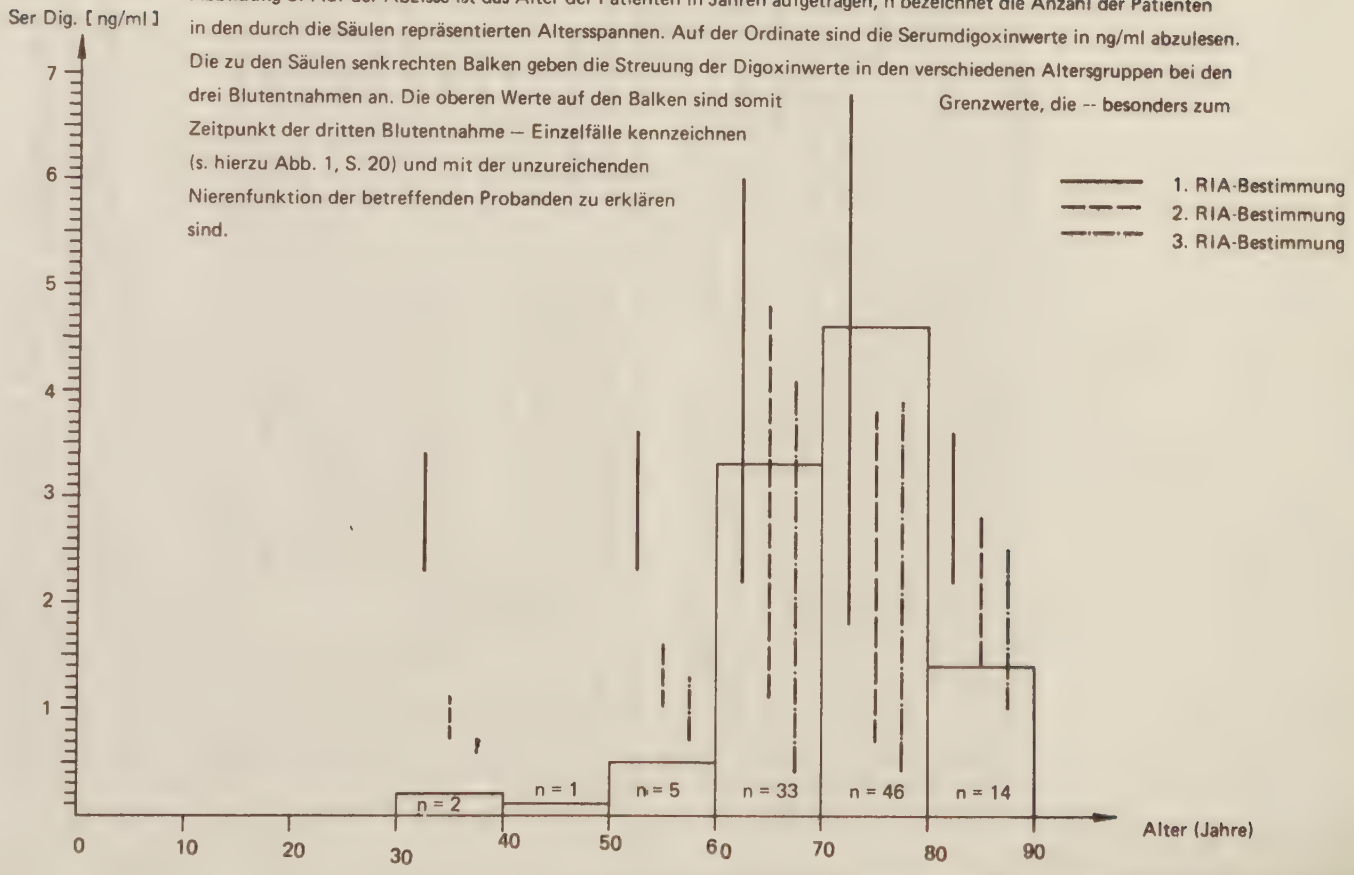
Insgesamt zeigten bei der ersten Abnahme 54 der 1o1 Patienten (53,5%) eines oder mehrere subjektive Anzeichen der Digitalisintoxikation; der durchschnittliche Serumdigoxinspiegel dieser Patienten betrug 2,9 ng/ml ± 1,o, v(x) = 1,o. Jedes einzelne Symptom trat bei deutlich erhöhtem Digoxinwert auf. 66,7% der 54 Patienten mit subjektiven Intoxikationszeichen hatten eine Ausscheidungsstörung; 22,2% zeigten subjektive Beschwerden allein (Serumdigoxin: 2,5 ng/ml ± o,6), 75,9% (Serumdigoxin: 3,1 ng/ml ± 1,1) zusätzlich Rhythmusstörungen im EKG (dies entsprach 53,2% der insgesamt aufgetretenen Rhythmusstörungen), wobei AV-Block I^{o} und Bigeminus entsprechend dem Gesamtkollektiv vorherrschten. Der Unterschied der Serumdigoxinwerte zeigte keine statistische Signifikanz ($P > o,o5$). Beide letztgenannten Gruppen umschlossen den gleichen Anteil an Nierenkranken. Kombinierte Rhythmusstörungen traten bei 17 der 54 Patienten auf, dies entsprach 54,8% der insgesamt kombiniert aufgetretenen Rhythmusstörungen. Diese Prozentzahlen verdeutlichen die Rolle, die eine zusammenhängende Beurteilung des im RIA gemessenen Serumdigoxinspiegels mit den sub-

jektiven und objektiven klinischen Parametern für die Diagnose einer Digitalisintoxikation spielen kann.
Bei der zweiten Blutentnahme zeigten noch 33 Patienten subjektive Beschwerden; ihr durchschnittlicher Serumdigoxinspiegel betrug 2,1 ng/ml ± o,7, v(x) = o,5. 48,5% dieser 33 Patienten hatten eine Nierenfunktionseinschränkung; ebenfalls 48,5% litten an subjektiven Beschwerden allein (Serumdigoxin: 2,o ng/ml ± o,7) und 51,5% zusätzlich an Herzrhythmusstörungen (Serumdigoxin: 2,2 ng/ml ± o,7), das waren 48,6% der insgesamt zu diesem Zeitpunkt noch bestehenden Herzrhythmusstörungen.
Die Gruppe mit zusätzlichen EKG-Veränderungen hatte gegenüber derjenigen mit ausschließlich subjektiven Symptomen prozentual gesehen einen etwas höheren Anteil an Nierenkranken. Von den sieben Patienten, die bei der zweiten Kontrolle an kombiniert auftretenden Rhythmusstörungen litten, gehörten fünf der oben gen. Gruppe an.
Bei der dritten Blutentnahme hatten noch sieben der 1o1 Patienten subjektive Beschwerden, die jedoch - wie Tabelle 5 zeigt - sehr uncharakteristisch waren (Anorexie, Kopfschmerzen, Unruhe); der durchschnittliche Digoxinspiegel lag mit 1,6 ng/ml ± o,3, v(x) = o,1; im von der Firma angegebenen "Überlappungsbereich". In einem Fall bestand eine chronische Niereninsuffizienz, hier betrug aber - bei gleichzeitig vorliegendem AV-Block - der Digoxinspiegel 2,1 ng/ml.

v) Die Altersverteilung des Patientenkollektivs

Bei einem Verhältnis von 35 ♂ : 66 ♀ (≈1:2) und einem Durchschnittsalter von 71,2 ± 9,2 Jahren wurde die Altersverteilung des Patientenkollektivs analysiert; sie ist in Abbildung 3 wiedergegeben.

Abbildung 3: Auf der Abzisse ist das Alter der Patienten in Jahren aufgetragen, n bezeichnet die Anzahl der Patienten in den durch die Säulen repräsentierten Altersspannen. Auf der Ordinate sind die Serumdigoxinwerte in ng/ml abzulesen. Die zu den Säulen senkrechten Balken geben die Streuung der Digoxinwerte in den verschiedenen Altersgruppen bei den drei Blutentnahmen an. Die oberen Werte auf den Balken sind somit Grenzwerte, die -- besonders zum Zeitpunkt der dritten Blutentnahme -- Einzelfälle kennzeichnen (s. hierzu Abb. 1, S. 20) und mit der unzureichenden Nierenfunktion der betreffenden Probanden zu erklären sind.



Der Altersgipfel lag im achten Lebensjahrzehnt (45,5%). Zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle zeigten die Patienten zwischen 7o und 8o Jahren einen durchschnittlichen Serumdigoxinspiegel von 2,9 ng/ml ± o,9, v(x) = o,9. 6o,9% hatten eine Ausscheidungsstörung, 7%,3% Rhythmusstörungen (45,6% der insgesamt aufgetretenen Rhythmusstörungen) und 56,5% subjektive Nebenwirkungen (4%,1% der im Ganzen festgestellten subjektiven Symptome). Bei der zweiten Blutentnahme lag der Serumdigoxinspiegel bei 1,9 ng/ml ± o,8, v(x) = o,5; 47,8% der Patienten wiesen noch Ausscheidungsstörungen, 28,3% Rhythmusstörungen und 37,o% subjektive Beschwerden auf. Die dritte Kontrolle zeigte bei im Normbereich liegendem Durchschnittsdigoxinwert (1,5 ng/ml ± o,6, v(x) = o,9) noch bei 37,o% der Patienten Ausscheidungsstörungen, sowie in sechs Fällen Herzrhythmusstörungen, wobei es sich bei vier Patienten um Vorhofflimmern und bei je einem um einen AV-Block II° (Digoxinwert: 2,1 ng/ml) bzw. Bigeminus (Digoxinwert: 1,8 ng/ml) handelte; nur noch drei Patienten hatten subjektive Symptome unspezifischer Natur (Unruhe, Schlafstörungen).

32,7% der Patienten befanden sich im siebenten Lebensjahrzehnt; sie zeigten bei der ersten Blutentnahme Serumdigoxinwerte von 2,9 ng/ml ± 1,1, v(x) = 1,2. 54,5% hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion, 72,7% Rhythmusstörungen und 48,5% subjektive Beschwerden. Bei der zweiten Kontrolle war der Serumdigoxinspiegel auf 2,o ng/ml ± o,8, v(x) = o,5, gesunken; 3o,3% der Patienten zwischen 6o und 7o Jahren wiesen noch Herzrhythmusstörungen bzw. eine Einschränkung der Nierenfunktion auf, 24,2% subjektive Symptomatik. Die dritte Blutentnahme zeigte einen mit 1,3 ng/ml ± o,6, v(x) = o,4, im Normbereich liegenden mittleren Serumdigoxinspiegel; es bestanden noch in

24,2% der Fälle Nierenfunktionseinschränkungen, jedoch nur bei drei Patienten Rhythmusstörungen im Sinne des bradycarden Vorhofflimmerns; lediglich zwei Patienten hatten noch subjektive Beschwerden.
Zusammenfassend ist zu sagen, daß im höheren Lebensalter (>6o J.) bei deutlich erhöhtem Serumdigoxinspiegel (>2,o ng/ml) an digitalisbedingten Nebenwirkungen die EKG-Veränderungen vorherrschten; bei den subjektiven Beschwerden kamen neben den gastrointestinalen Symptomen Kopfschmerzen, Unruhe, Schlafstörungen und psychische Veränderungen besonders häufig vor.

VI) Stellungnahme zur in der Fachliteratur postulierten Korrelation "niedriges Körpergewicht : Serumdigoxinspiegel"

Eine Überprüfung des Körpergewichtes der 1o1 Patienten ergab, daß 31,7% unter-, 37,2% norm- und 3o,7% übergewichtig waren (als über- bzw. untergewichtig wurden Patienten bezeichnet, deren Istgewicht um mehr als 1o% vom Soll abwich). Eine Aussage über eine Beziehung zwischen Körpergewicht und Serumdigoxinspiegel ließ sich jedoch nicht machen, da in den Gewichtsgruppen eine unterschiedliche Anzahl von Patienten mit Niereninsuffizienz eingeschlossen und somit die Höhe des Digoxinspiegels beeinflußt war; zudem erhielten nicht alle über- bzw. untergewichtigen Patienten die gleiche orale Erhaltungsdosis.

VII) Analyse der Medikation

Abschließend soll noch zur Medikation der Patienten genauer Stellung bezogen werden; sie bestand in ß-Methyl-(Lanitop) bzw. ß-Acetyldigoxin (Novodigal). Wie im Methodikteil ge-

sagt, gingen in die Auswertung nur Patienten mit oraler Erhaltungstherapie ein. Als obere Grenze wurden o,3 mg ß-Methyl- bzw. o,4 mg ß-Acetyldigoxin gesetzt. Es zeigte sich (s. Tab. 1, S. 19), daß zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme nur zwei Patienten eine Digoxindosis erhielten, die die von der Firma angegebene Höchstdosierung überschritt. Dies bedeutet, daß bei dem Patientenkollektiv keineswegs eine grob fehlerhafte Medikation für die hohen Serumwerte bzw. die Intoxikationssymptome verantwortlich gemacht werden kann. Allerdings lagen 24 Probanden bzgl. ß-Acetyl- und zwei bzgl. ß-Methyldigoxin im oberen Dosierungsbereich (s. Tab. 1). Insgesamt erwies sich, daß die individuelle Anpassung der Dosierung an den einzelnen Patienten unterblieben war. In fast allen Fällen - außer bei einigen chronisch niereninsuffizienten Probanden - ließen sich durch Auslaßversuche mit anschließender Neueinstellung, Dosisreduzierungen sowie Präparatwechsel unter RIA-Kontrollen die Serumwerte normalisieren bzw. deutlich senken. An dieser Stelle ist zu betonen, daß die durchschnittlichen Serumdigoxinwerte bei allen drei Blutentnahmen nicht nur durch unterschiedliche Dosierungen, sondern auch durch sog. "Hintergrundfaktoren" (z.B.: Niereninsuffizienz, Alter, Körpergewicht), die bei den Probanden in verschiedenem Ausmaß wirksam wurden, beeinflußt waren. Somit bleibt festzustellen, daß im Hinblick auf das individuelle Ansprechen der Patienten auf Digoxinpräparate sowie auf spezifische - durch ihren klinischen Gesamtzustand evozierte - Vorbedingungen die Überprüfung des Serumspiegels mit Hilfe des Radioimmunoassays in Zusammenhang mit den klinischen Parametern zur Erzielung eines befriedigenden Therapieerfolges durchaus ihre Berechtigung hat.

E) DISKUSSION

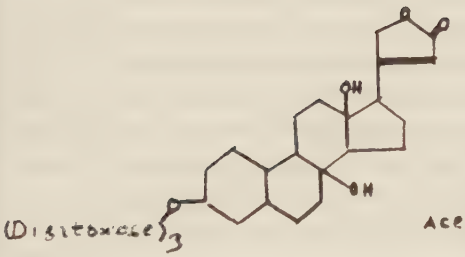
I) Allgemeines über den Nutzen der RIA-Bestimmungsmethoden

Die radioimmunologischen Bestimmungsmethoden - in der Endokrinologie seit langem Routineuntersuchungen (19,47) - finden seit einigen Jahren auch in anderen Teilbereichen der Medizin, z.B. in der klinischen Chemie, Virologie, Hämatologie und vor allem in der Pharmakologie (1) Anwendung. Es wurden zahlreiche technische Verfahren zu ihrer Durchführung entwickelt; wenn es auch immer wieder kritische Stimmen gibt (1o,11), die den Nutzen der Medikamentenspiegelbestimmung im Serum mittels des RIA's, so u.a. des Serumdigoxins, aufgrund zu hoher Störanfälligkeit der Methode und zu geringer Korrelation zu klinischen Parametern wegen der Überlappung von toxischem und therapeutischem Bereich der Digoxinpräparate (11, 66) bestreiten, ist doch der überwiegende Teil der Autoren der Meinung, daß die RIA-Bestimmung, bei Berücksichtigung ihrer Grenzen (13), über die noch zu sprechen sein wird, auf dem Boden ihrer Sensitivität, Präzision, Reproduzierbarkeit, Genauigkeit und Spezifität, sowie der Einfachheit ihrer technischen Durchführung in Zusammenhang mit einer klinischen Beurteilung des Patienten die zur Zeit beste Möglichkeit zur Überprüfung der Digitalistherapie darstellt (2,12,16,2o,26,27,33, 42,43,48,52,53,56,58,61,63,64,68,69,75,8o,85,86,9o,1o1,1o4, 117,119,124,125,132,146,152,159,16o,162,169,177,2o1,2o7,211, 222,234,235,237,243,248,256,257,276,277,281,282,286,289,296, 299,3oo,3o4,3o7).

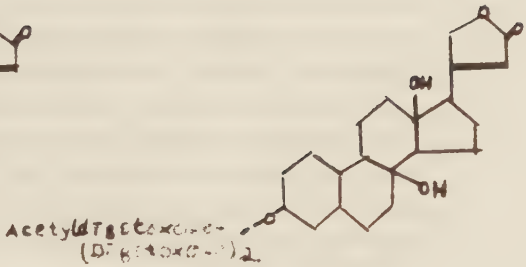
II) Die chemische Struktur der Glykoside

Die Digitalisglykoside sind chemisch den Steroiden verwandt; die wichtigsten Substanzen seien kurz aufgeführt:

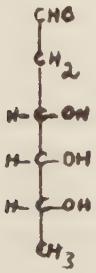
Abbildung 4:



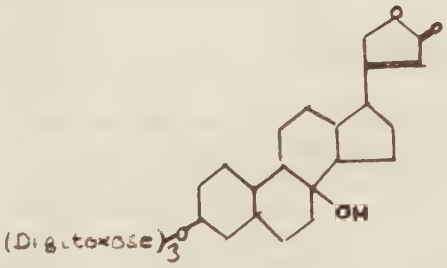
Digoxin



Acetyldigitoxin



Digitoxose



Digitonin

Wie die Abbildung zeigt, unterscheiden sich Digitoxin und Digoxin nur dadurch, daß Digoxin in der C12-Position eine OH-Gruppe aufweist.

III) Das technische Prinzip der RIA-Methoden

1) Antigen-Antikörper-Reaktion als Grundelement

Das Prinzip der RIA-Bestimmung beruht - wie eingangs gesagt - auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen radioaktiv markiertem bzw. nicht markiertem "kaltem" Digoxin und spezifischen Antikörpern; das nicht markierte Antigen ist in der Lage, entsprechende Mengen des markierten "Tracer"-Antigens von den Bindungsplätzen am Antikörper zu verdrängen.

2) Darstellung der Trennverfahren von "freiem" und antikörpergebundenem Digoxin

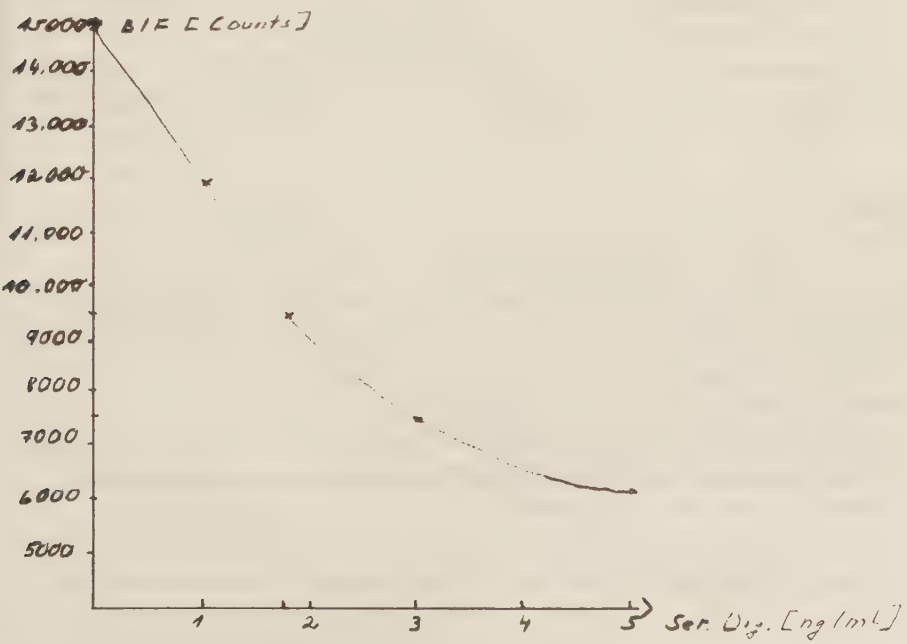
Mit Hilfe verschiedener Trennmethoden ist es möglich, das antikörpergebundene Digoxin vom freien Digoxin zu trennen. ($Dig^{*}.AK + Dig.AK = B$; $Dig^{*} + Dig. = F$)

Tabelle 6:

Trennverfahren	Literatur
1) Ammoniumsulfat	33,71
2) Dextranbeschichtete Aktivkohle	9,33,34,42,57,62,71,128,246, 287,292
3) Gelfiltration	33,42,46,47,62,1o1
4) Polyäthylenglykol	46,263
5) "Solid Phase", AK an z.B. polymeres Eisenoxyd gekoppelt + an die Gefäßwand eines Teströhrchens adsorbiert	9,33,36,42,47,71,9o,121,177, 2o8
6) Zinksulfat	33

3) Mathematische Veranschaulichung des RIA-Prinzips
Mit Hilfe eines γ-Counters bei γ- bzw. eines Szintillationsflüssigkeitszählers bei der Verwendung von β-Strahlern wird die Radioaktivität des Tracers in der Fraktion B zu F bestimmt, wobei das Verhältnis B/F die Menge des vorliegenden unmarkierten Antigens (Digoxin) widerspiegelt. Im Digoxin-RIA findet sich deshalb unter Einsatz steigender Mengen von unmarkiertem (Standard)-Digoxin eine konzentrationsabhängige Verminderung der antikörpergebundenen Tracermenge (Dig.*), entsprechend Fraktion B, was sich in einer Erniedrigung des Quotienten B/F ausdrückt. Trägt man in Form einer Eichkurve in einem Koordinatensystem B/F auf der Ordinate und die Konzentration des unmarkierten Antigens (Standarddigoxin) auf der Abszisse auf, so ergibt sich eine Kurve, die einer Hyperbel entspricht (33).

Abbildung 5:



4) Die Gewinnung spezifischer Antikörper
Aufgrund ihres relativ niedrigen Molekulargewichts sind Digitalisglykoside keine starken Antigene (3%), was die Erzeugung spezifischer Antikörper erschwert; dieses Problem lösten 1967 Butler und Chen (41-44), indem sie durch Kopplung des Digoxins an Serumalbumin eine genügend hohe Antigenität zur Herstellung von Antidigoxinantikörpern erreichten. Smith, Butler und Haber (269) veröffentlichten 1969 die erste Arbeit über die Bestimmung des Serumdigoxins mit Hilfe des RIA. Sie verwendeten Tritium-markiertes Digoxin als Tracer und dextranbeschichtete Aktivkohle als Trennverfahren, wobei Neuvonen et al. (2o5) später behaupteten, Aktivkohle beeinträchtige die Digoxinadsorption.

5) Vergleich von H3- und J125-Tracerverfahren
Die Methode von Butler und Chen ist in vielen Arbeiten erprobt worden, besonders im Vergleich zu später auf den Markt gekommenen J125-Tracerverfahren (2,16,37,48,53,56,62,99,1o1, 112,128,146,147,158,162,163,165,166,2o1,2o2,237,246,257,283, 3o5).

Tabelle 7:

Vorteile des J125- gegenüber dem H3-Tracer-Verfahren	Literatur
1) niedrigere Kosten	33,1o1,165,3o5
2) wesentlich geringerer Zeit- und Geräteaufwand (Tritium ist ein ß-Strahler und muß daher im Szintillationsflüssigkeitszähler gemessen werden, während die Zählung des J125 im Gammazähler problemlos ist.)	33,158.3o5
3) Unabhängigkeit vom "Quenching", (falsch hohe Digoxinwerte in z.B. haemolytischen Seren bei Verwendung von ß-Strahlern als Tracer)	1o1,158,166,167

Der Vergleich der beiden Tracerverfahren zeigt - wie in der Literatur ausgewiesen - im Allgemeinen eine gute Korrelation; die Angaben liegen zwischen r = o,87 (1o1) und r = o,978 (283), wobei sich die Mehrzahl der Autoren aus den oben genannten Gründen für die Verwendung von J125-Tracern ausspricht. Nur Hall und Mitarbeiter (112) behaupten, mit J125-Tracern falsch niedrige Serumdigoxinwerte gemessen zu haben; Müller et al. (2o1,2o3) stellen heraus, mit H3-Tracern nicht - wie oft in der Literatur beschrieben - (1o1) aufgrund des "Quenching" höhere Serumdigoxinspiegel erhalten zu haben; Pippin (231) schließlich erhielt bei seinen Messungen eine größere Präzision mit Tritium-Tracern. Gegen die J125-Tracer wird von einer Seite (3o5) eine zu geringe Stabilität eingewendet.

6) Schilderung des "Kit"-Gebrauchs im Kliniksalltag - seine technischen Vor- und Nachteile

Die Methode des Digoxin-RIA ist ständig weiterentwickelt worden (33), so daß heute über 2o Hersteller (8o) kommerzielle Testpackungen (Kits) anbieten, die als Tracer H3 oder J125 verwenden, sowie als Trennverfahren die sog. "Solid-Phase"-Methode.

Die RIA-Digoxinbestimmung nimmt, zumindest notfallmäßig durchgeführt, in vielen Laboratorien den größten Anteil an den radioimmunologischen Bestimmungen ein (33). Wegen der sich überschneidenden therapeutischen und toxischen Bereiche der Serumdigoxinkonzentrationen (22,29,33,66,71,166,2o2) ist das Einhalten einer strengen Qualitätskontrolle des RIA'S unerläßlich (33,178). Voraussetzung sind eine genaue Kenntnis der AK-Charakteristika, wie Spezifität, Bindungskapazität oder Titer, Affinität und Avidität, sowie Tracercharakteristi-

ka, wie Art des Isotops, spezifische Radioaktivität, Reinheit, Stabilität und Immunreaktivität, außerdem die Wahl der Inkubationsbedingungen, der Trennmethode und die den γ- oder ß-Counter betreffende Zähltechnik (33), Punkte, die bei der Prüfung einer RIA-Methode bzw. eines käuflichen "Kits" besondere Beachtung finden müssen.

Das große Angebot der verschiedenen Hersteller an RIA-Kits hat dazu geführt, daß etliche Arbeiten zu der Frage, inwieweit mit verschiedenen Kits erzielte Werte vergleichbar sind, existieren (17,67,73,112,118,123,146,159,163,165,175,186,197, 200,201,203,233,234,246,252,274,295,316). Die Autoren berichten übereinstimmend, daß die "Kits" labortechnisch einfach zu handhaben seien (316), jedoch zwischen den Kits verschiedener Hersteller Diskrepanzen aufträten, die mit Laborfehlern nicht zu erklären seien (122). Es wird die Meinung vertreten, daß die möglichen Quellen dieser Unterschiede in der Stärke der Antigenstruktur, der Antikörperqualität, sowie den verschiedenen Trennverfahren zu suchen seien (146, 233). Demzufolge wird die Forderung nach internationalen Standards (51,74,122,178,185), sowie nach mathematischer Optimierung der Auswertungsverfahren (19,247,294) erhoben. Solange keine internationalen Standards existieren, solle jedes klinische Labor - so sagen einige Untersucher (164,185, 201) - anhand strenger Qualitätskontrollen die käuflichen Kits überprüfen.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Kit der Firma Boehringer verwendet, der mit J125-Tracern und einem "Solid-Phase"-Trennverfahren arbeitet; die Auswertung der Messungen erfolgte über einen Tischrechner.

Der Kit wurde in einigen Untersuchungen (67,73,316) erprobt,

die die von der Firma gemachten Angaben (30,31) hinsichtlich Intra- und Interassayvarianz (7-8%), der guten Korrelation mit H3-Tracer-Verfahren und der "Kreuzreaktionen", (auf die noch eingegangen wird), bestätigen. Die Autoren sagen eindeutig, daß der Kit hinsichtlich der Präzision, Sensitivität, Genauigkeit und Spezifität den Anforderungen genügt und sich durch eine besonders einfache Handhabung (nur zwei Pipettierschritte) auszeichnet.

V) Einwände gegen die RIA-Technik der Digoxinbestimmung

1) "Kreuzreaktionen" mit anderen Steroiden und steroidähnlichen Substanzen

Ein vielfach gegen die RIA-Verfahren vorgebrachtes Argument sind die sog. "Kreuzreaktionen" anderer im Serum vorhandener Steroide oder steroidähnlicher Substanzen mit den Digoxinantikörpern; solche Stoffe sind z.B.: Digoxinabbauprodukte, Digitoxin, FSH- und gonadotrope Hormone, sowie Spironolacton-Diuretika.

a) In vitro und in vivo nachgewiesene Digoxinmetaboliten sind Digoxigenin-bis-Digitoxiside, Digoxigenin-mono-Digitoxiside, Gitoxin und Diginatin (176); die Metaboliten der Geninstruktur zeigen gegenüber dem Digoxinmolekül eine nur wenig veränderte Steroidstruktur und neigen deshalb zu Kreuzreaktionen (34,42,62,140,161,187,189,238,285), wobei die Bis-Digitoxiside stärker als die Mono-Digitoxiside interferieren (194). Dagni (15) behauptete 1975, die Kreuzreaktion mit Digoxinmetaboliten sei zu vernachlässigen, da nur ein geringer Teil der Glykoside in metabolisierter Form vorliege. Dies wurde von Lisalo (129) bestätigt. Modernere Untersuchungen stehen hierzu im Widerspruch - wie im Folgenden gezeigt wird.

Der Abbau des Digoxinmoleküls erfolgt über Konjugierungs-, Hydroxylierungs- und Hydrierungsschritte. Wie Peters und Mitarbeiter (228) nachwiesen, ist die Dihydrierung der $\Delta^{20,22}$-Doppelbindung im Lactonring ein wesentlicher Schritt; er führt zu dem Dihydrodigoxin, das als cardioinaktiv anzusehen ist, jedoch zu erheblichen Kreuzreaktionen im RIA führen kann; es wurden bis zu 3o (285) bzw. 4o% (228) Dihydrodigoxin im Serum und auch im Urin nachgewiesen, wohingegen man früher (129) der Meinung war, Digoxin werde überwiegend unverändert ausgeschieden. Die Bedeutung der Kreuzreaktion des Dihydrodigoxins mit Digoxin-Antikörpern im RIA wird von anderen Autoren bestätigt (159,16o,191). Nur Lader und Mitarbeiter (168) fanden in einer 1974 durchgeführten Untersuchung unter Verwendung eines käuflichen Kits (Wellcome Reagents Ltd.) keine signifikante Interferenz, bekräftigten hingegen die Verfälschung der RIA-Werte durch Kreuzreaktionen mit den cardioaktiven Geninen. Flasch und Mitarbeiter (78) behaupten, die Neigung zu Kreuzreaktionen sinke bei Veränderungen am Steroidgerüst des Digoxins um mehr als eine Zehnerpotenz. So fanden sie die höchste Kreuzreaktion bei den Abbauprodukten mit unverändertem Steroidgerüst (Digoxin-16'-glukuronid = 5o%, Digoxigenin = 89,5% und Digoxigenin-3-glucuronid = 85%). Peters (228) fordert auf dem Boden der genannten Fakten eine weitere Verbesserung der Antikörperqualität.

b) Eine weitere Kreuzreaktion, die in der Literatur übereinstimmend beschrieben wird, ist die mit Digitoxin, dessen Molekularstruktur sich - wie eingangs gesagt - nur geringfügig von der des Digoxins unterscheidet (17,34,48,57,112,128,158, 197,23o,245,312). Die Angaben variieren von 3,9 (56) bis 1o,9% (197) Kreuzreaktionen bei den verschiedenen Kits. Für

den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Kit ist eine Digitoxinkreuzreaktion von 6,3% (3o) angegeben. Es wird empfohlen, die Medikation von Patienten, deren Serumdigoxinspiegel im RIA überprüft wird, genau zu beachten (34), da eine Interferenz selbst vier Wochen nach Absetzen von Digitoxinpräparaten noch auftreten kann (245). Eine Begründung für das wechselnde Ausmaß an Kreuzreaktionen sehen einige Autoren in der unterschiedlichen Antikörperqualität bzw. Spezifität der Kits (34,48,128). In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Digitoxineinnahme der Patienten ausgeschlossen.

c) Weitere Kreuzreaktionen mit NNR- bzw. gonadotropen Hormonen (9,17,34,48,67,199,315), sowie mit dem K^+-sparenden Steroiddiuretikum Spironolactone (13,17,33,34,41,48,67,128, 158,179,181,182,263,298,3o7) werden in der Literatur - allerdings kontrovers - diskutiert. Einige Untersucher sind der Ansicht, bei ausreichend hoher Spezifität der Antikörper sei die Interferenzrate niedrig zu halten (34,128,179), andere wiederum haben bei entsprechenden Versuchen mit käuflichen Kits keine (7,9,1o,197) bzw. keine klinisch signifikanten (233,234) Kreuzreaktionen gefunden. So sahen Reisert und Mitarbeiter (237), die zudem mit unterschiedlichen Applikationsformen arbeiteten, nach oraler Zufuhr von Spironolactonen keine, nach einmaliger i.v. Gabe keine klinisch signifikante Kreuzreaktion. Kramer et al. (158) stellten Interferenzen nur nach i.v. Verabreichung hoher Dosen fest. Es wird dennoch vorgeschlagen, statt Spirononlactonen bei digitalisierten Patienten andere K^+-sparende Diuretika zu verwenden. Silber und Mitarbeiter fanden, daß die oftmals für die Kreuzreaktionen angeschuldigten Stoffwechselprodukte der Spironolactone, die Canrenoinsäuremoleküle (182), Interferenzen nur zu weni-

ger als 2o% hervorrufen (263); somit müssen nach Meinung der Autoren andere aktive Metaboliten der Spironolactone für die Kreuzreaktionen verantwortlich sein.
Bei dem in der vorliegenden Arbeit gebrauchten Kit gibt die Firma die Kreuzreaktivität mit Spironolactonen und Prednison < o,oo7% an, das heißt, es würden durch diese beiden Wirksubstanzen nur maximal o,1 ng/ml Digoxin vorgetäuscht (3o). Dennoch wurden für die Untersuchung Patienten ausgewählt, die keines dieser Pharmaka erhielten.
Nach den Kreuzreaktionen sind weitere mögliche Störfaktoren der RIA-Methode zu diskutieren.

2) Der "Quench"-Effekt
Die Messung der ß-Radioaktivität des Tritiums wird durch sog. Löscheffekte bei Anwesenheit von Chemikalien und Farbstoffen störend beeinflußt. Eine Abnahme der Countzahl und eine zu hohe Digoxinkonzentrationsbestimmung sind die Folgen. Wenn auch die Meßgeräte weitgehend automatisch diesen "Quench" korrigieren, so ist dennoch für die Einzelprobe mit Abweichungen zu rechnen (2o2). Colorquenches treten in Seren von Patienten mit Ikterus, Hämolyse und Hyperlipidämie auf, entfallen jedoch als Störfaktor bei der Anwendung von γ-Strahlern (13,34,73,76,86,1o1,125,152,158,162,165,167,2o3, 26o,3o7).

3) TBG = Thyroxinbindendes Globulin und Schilddrüsenfunktion
a) Thyroxin hat eine besonders hohe Affinität zu seinem Transportprotein TBG. Da J125-Digoxin aus Markierungsgründen ebenfalls ein Thyrosyl (vorwiegend SDT = 3-O-Succinyl-Thyrosin bzw. TME = Thyrosin-Methylester) enthält, wird eine Bindung an TBG vermutet (162,186), woraus Fehlbestimmungen in Abhängigkeit von dem TBG-Gehalt des Patientenserums (162,2o3) bzw.

der Schilddrüsenfunktion des Probanden (141) resultieren können. Kramer und Mitarbeiter (157) fanden dies in ihrer Studie allerdings nicht bestätigt.

b) Butler und Mitarbeiter (43), sowie Guerin et al. (1o5) wiesen in klinischen Studien nach, daß hyperthyreote Stoffwechsellagen mit erhöhtem bzw. hypothyreote mit erniedrigtem Serumdigoxinspiegel einhergehen. Tierversuche (297) bestätigten dies.

4) Fremdradioaktivität

Durch eine unmittelbar vorausgegangene nuklearmedizinische in vivo Diagnostik können im Serum Radionuklide persistieren, die sich bei der Messung des niederenergetischen J125 und H3 möglicherweise störend auswirken und zwar in einer höheren Countzahl, für die eine zu niedrige Serumdigoxinkonzentration gemessen wird (48,2o3). Kramer und Mitarbeiter (158) behaupten hier wiederum, solche Verfälschungen der Messwerte unter Verwendung eines J125-RIA-Kits nicht gefunden zu haben.

Wegen der Punkte 3 und 4 wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen bzw. solche, die sich einer nuklearmedizinischen Diagnostik unterzogen hatten, von der Untersuchung ausgeschlossen.

5) Hypalbuminämie

Bei Hypalbuminämie kommt es nach Aussage einiger Autoren zu einer signifikant stärkeren Tracer-Antikörperbindung umgekehrter Proportionalität (126). Infolgedessen wird im Überstand eine höhere Aktivität gemessen und entsprechend eine niedrigere Digoxinkonzentration an der Eichkurve bestimmt (48,2o2).

Kramer und Mitarbeiter (158), sowie Shaw et al. (261) be-

richten hingegen, keinen Einfluß des Serumalbuminspiegels auf die im RIA bestimmten Digoxinwerte beobachtet zu haben, wobei Kramer diese Aussage sogar noch in einer seiner anderen Untersuchungen (157) an einem Patientenkollektiv mit nephrotischem Syndrom bekräftigt; Kuczala (167) stellte eine Einflußnahme nur in einigen Fällen fest und schloss daraus, zusätzliche Faktoren müßten hinsichtlich falsch niedriger RIA-Digoxinwerte in Zusammenhang mit tiefen Plasmaalbuminspiegeln wirksam werden; Voshall und Mitarbeiter (295) waren zu ähnlichen Ergebnissen gekommen. Als Lösung dieses Problems bieten Soto et al. (272) die unterschiedliche Antikörperqualität der verschiedenen Kits an.
Auf dem Boden dieser kritischen, kontroversen Diskussion wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten mit deutlich erniedrigtem Serumalbuminspiegel von der Untersuchung ausgeschlossen.

6) Pathogene Keime im Serum
Wie Boone und Mitarbeiter (35) zeigten, führt eine Kontamination des Serums mit Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokkus aureus, E.coli und Proteus mirabilis bereits nach 1-2 Tagen zu erniedrigten Serumdigoxinwerten im RIA.

7) Zusammenfassende Beurteilung
Aus dem oben Gesagten geht hervor, daß man bei der Beurteilung der RIA-Werte einigen Faktoren Rechnung tragen muß, dennoch ist diese Methode gegenüber den früher angewandten quantitativ spektrofluorometrischen, gaschromatographischen und massenspektrometrischen Verfahren eindeutig von Vorteil (42).

V) Vergleich von RIA und EIA

1) Schilderung des EIA-Prinzips

Es gibt nur eine Methode, die seit 1971 immer häufiger neben dem RIA genannt wird, das sog. Enzymimmunoassay (EIA), in dem die beim RIA verwendeten radioaktiven Tracer durch Enzyme mit spezifischen Bindungsstellen (z.B.: durch aus den Mitochondrien von Schweineherzen gewonnene Malatdehydrogenase, aus Pilzen extrahierte Glucoseoxydase, Meerrettichperoxidasen etc.) ersetzt sind. Man unterscheidet das heterogene EIA, das mit "bound-free"-Trennungen, für die hauptsächlich "Solid-Phase"- bzw. "Solid-Phase-Tube"-Methoden verwendet werden, arbeitet, von dem homogenen, das nur zur Haptenbestimmung eingesetzt wird; die Quantifizierung erfolgt hier über konzentrationsabhängige Änderungen der Enzymaktivität in der Enzym-Hapten-Antikörper-Reaktion (254).

Es existieren mehrere Arbeiten über Vergleiche zwischen dem RIA und dem EIA (36,71,76,8o,176,179,196,198,242,254,278).

2) Vorteile des EIA gegenüber dem RIA

Die Autoren sind sich darüber einig, daß hinsichtlich der Empfindlichkeit, Reproduzierbarkeit, Spezifität, Genauigkeit und Testbeurteilung keine Unterschiede zwischen den beiden Verfahren bestehen, heben jedoch folgende Vorteile des EIA gegenüber dem RIA hervor:

1) keine Umweltgefährdung durch Radioaktivität - somit weniger gesetzliche Auflagen
2) keine erhöhten Gesundheitsrisiken für das Personal
3) niedrigere Kosten
4) größere Palette von Markierungsmöglichkeiten
5) einfachere technische Durchführung (Geräte weitverbreitet, Auswertung mit Photometer möglich, Reagenzien lange haltbar)

3) Nachteile des EIA gegenüber dem RIA

Schrott (254) merkt kritisch an, daß bei einigen EIAs als Substrat für das Markierungssystem Substanzen verwendet werden, bei denen man eine karzinogene Wirkung nicht ausgeschlossen hat. Derselbe Autor hebt einige Nachteile des EIA gegenüber dem RIA hervor:

1) die eingeschränkte Auswahl der Trennmöglichkeiten
2) Erfordernis großer labortechnischer Erfahrung für Markierung und Reinigung der Konjugate
3) größere Interferenzgefahr durch unspezifische Faktoren
4) Umständlichkeit der quantitativen Auswertung

4) Zusammenfassende Beurteilung

Schrott sieht Perspektiven für die EIA-Untersuchungen, kommt jedoch zu dem Schluß, daß noch einige Zeit vergehen wird, bis diese Verfahren dem RIA gleichwertig sein werden.

VI) Technische Verfeinerung des RIA-Verfahrens

Zur Zeit werden Versuche zur technischen Verfeinerung der RIA-Methoden mit Hilfe von Autoanalyzern unternommen (99, 1oo,1o2,3o2,3o3). Es wurden eine höhere Präzision und eine niedrigere Interassayvarianz (1o1) bei insgesamt guter Korrelation zu manuellen Assays festgestellt (99,1o2,3o3).

VII) Fortschritte der pharmakologischen Digitalisforschung durch RIA-Verfahren

1) Digoxinbioavailability und Resorption

Ein weiterer Verdienst der RIA-Verfahren sind die Erkenntnisse, die man durch sie über die Pharmakokinetik und die biologische Verfügbarkeit ("Bioavailability") der Digoxinpräparate (Digoxin, ß-Acetyl- und ß-Methyldigoxin) mittels tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen gewonnen

hat (94,95,97,184,284,3o9,311). Unter "Bioavailability" versteht man die Vollständigkeit und Geschwindigkeit der Wirkstoffreisetzung aus der galenischen Zubereitung (1o4), wobei der Begriff insofern über den der "Resorptionsquote" hinausgeht, als er die Geschwindigkeit, mit der ein Medikament in den großen Kreislauf gelangt, mitberücksichtigt (211).

2) Vergleich von Digoxin, ß-Acetyl- und ß-Methyldigoxin bezüglich pharmakologischer Parameter

Nach Untersuchungen von Kramer und Mitarbeitern (154), sowie Loskot et al. (188) besteht hinsichtlich der biologischen Verfügbarkeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Digoxin, ß-Acetyl- und ß-Methyldigoxin.

Greeff und Mitarbeiter (91,93) machten Versuche zur biologischen Verfügbarkeit und Resorption von Digoxin, ß-Acetyl- und ß-Methyldigoxin an gesunden, männlichen Probanden. Sie erhielten nach oraler Applikation folgende Resultate:

Tabelle 8:

Präparat	mittl. Resorptionsquote (%)	Halbwertzeit (h)
Digoxin	43 - 63	32 - 42
ß-Acetyldig.	64 - 74	37 - 42
ß-Methyldig.	57 - 59	5o - 56

Bezüglich der biologischen Verfügbarkeit, die mittels Integral über einer Plasma-Zeit-Kurve bzw. über die Urinausscheidung berechnet wird, stellten die Autoren (91,93) im Gegensatz zu anderen Untersuchern (96) fest, daß der 24-Stunden-Sammelurin keine zuverlässigen Ergebnisse liefert; sie fordern daher eine 48-stündige Sammelperiode. Ein Vergleich

zwischen oraler und i.v. Verabreichung zeigte hinsichtlich des ß-Methyldigoxins eine schnellere Metabolisierung nach Applikation per os (91).

3) Digoxinbioverfügbarkeit bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

a) Die biologische Verfügbarkeit des Digoxins ist - nach oben Gesagtem - bei oraler Medikation durch die Resorptionsverhältnisse beeinflußbar, wobei 4o - 6o% im Duodenum (18) und ein weitaus geringerer Teil - bei entsprechenden physikochemischen Verhältnissen (55) - im Magen (113), sowie bei intakter Mukosa im Quercolon (214) resorbiert werden. Als ungünstig hinsichtlich des Plasmaspiegel-Zeit-Kurvenverlaufs erwies sich eine experimentelle intrasigmoidale Digoxinverabreichung (8), was auf unzulängliche Resorptionsverhältnisse im unteren Dickdarm schließen läßt. Insgesamt sollen floride gastrointestinale Erkrankungen die biologische Verfügbarkeit des Digoxins negativ beeinflussen (45), was auf Patienten mit B-II-Magen nach Aussagen von Ochs et al. (213) nicht zutrifft.

b) Mehrere Untersucher (24,38,74,293) sprechen zudem von einer Verminderung der Digoxin-"Bioavailability" durch:

1) Medikamente, die die Motilität des Magen-Darm-Trakts verändern

2) Antacida (Aluminiumhydroxyd, Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydroxyd, Magnesiumtrisilikat und Wismut).

Nur Voehringer und Mitarbeiter (293) fanden keine verringerte Resorption nach magnesiumtrisilikathaltigen Antacida.

c) Chronische und akute Lebererkrankungen haben nach Meinung einiger Autoren (271,321) keine Auswirkung auf den Serumglykosidspiegel, wiewohl Zilly et al. (321) in der Pharmakokinetik einen Unterschied zwischen Digoxin und ß-Methyl-

digoxin bei akuter Hepatitis beobachteten, wobei Digoxin vermehrt und ß-Methyldigoxin vermindert gegenüber lebergesunden Vergleichskollektiven metabolisiert wurde; hierbei ist jedoch nach Ansicht anderer Untersucher (271) die akute Lebererkrankung nicht ursächlich zu sehen.

Die meisten Autoren sind sich darüber einig, daß der enterohepatische Kreislauf für den Digoxinabbau (im Gegensatz zum Digitoxinmetabolismus) relativ unbedeutend ist (129,149) und somit Digoxinpräparate bei Erkrankungen des Leber-Gallengang-Systems die Mittel der Wahl sind, was auch Tierversuche (14) bewiesen haben.

Die erhöhten Serumglykosidwerte, die Guerin und Mitarbeiter (1o5) in den Seren ikterischer Patienten fanden, sind u.U. - der Autor macht leider keine genauen Angaben bzgl. des verwendeten Kits - auf das "Quench"-Problem zurückzuführen und durch entsprechende Tracer-Verfahren zu vermeiden.

d) Eine radiatiobedingte Malabsorption bei Digoxintablettenapplikation im Gegensatz zur Tropfenanwendung beschreiben Jusko und Mitarbeiter (137), sowie Sokol et al. (27o).

Um allen oben genannten Problemen Rechnung zu tragen, wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten mit floriden gastrointestinalen Erkrankungen bzw. mit Malabsorptionssyndrom von vornherein von der Untersuchung ausgeschlossen.

4) Der Digoxinspiegel bei Verabreichung von Präparaten unterschiedlicher Galenik

Ein weiteres Problem für die Digitalistherapie stellen die mit dem RIA-Verfahren entdeckten erheblichen Unterschiede der Serumglykosidspiegel nach Verabreichung von Präparaten unterschiedlicher Galenik dar; hierzu existieren zahlreiche Untersuchungen (23,25,32,79,84,132,15o,183,187,193,21o,212, 215,216,221,224,232,253,3o9).

Greenblatt et al. (97) fordern bei oraler Medikation die Tabletteneinnahme vor den Mahlzeiten, da postprandiale Applikation ihrer Meinung nach, wenn nicht die Vollständigkeit, so doch die Absorptionsrate beeinträchtigt.

5) Die Dosis-Plasmaspiegel-Beziehung

Statistisch gesichert ist die Korrelation von applizierter Digoxindosis und dem Serumglykosidspiegel nach Erreichen eines "Steady-State" zwischen Plasma und Gewebe (13,26,33,48, 1o6,116,217). Der "Steady-State" tritt nach 6-8 Stunden ein (48), entnimmt man früher eine Blutprobe zur RIA-Bestimmung, resultieren falsch hohe Plasmawerte (48); dies wurde in der vorliegenden Studie berücksichtigt.

VIII) Die Korrelation zwischen RIA-Serumwerten und klinischer Symptomatik

1) Das Problem der Überlappung "toxischer" und "therapeutischer" Glykosidspiegel

a) Trägt man letztgenanntem Punkt Rechnung, so besteht nach Erreichen des "steady-state"-Gleichgewichts eine gute Korrelation zwischen Glykosidspiegel und klinischen Zeichen der Digitalisintoxikation (267,268,269); eindeutig als toxisch angesehen werden Serumdigoxinwerte $\geq$ 2,o ng/ml (12,13,21,41, 67,77,123,235,279), wobei jedoch eine "Überlappung" zwischen "therapeutischen" und "toxischen" Spiegeln (d.h., es treten klinisch toxische Symptome bei im Normbereich liegenden RIA-Werten auf) berücksichtigt werden muß (29,33,63,71,87,116, 152,165,169,2o2,299). Ein solcher "Graubereich" ist für die meisten der käuflichen Kits definiert; im Falle des bei der vorliegenden Arbeit verwendeten Kits ist er mit 1,6-2,o ng/ml angegeben.

b) Zusätzliche Faktoren, z.B., das Vorliegen eines Myocardinfarkts, Cor pulmonale oder einer Hypokaliämie (6,13,22) steigern bei im "Überlappungsbereich" liegenden Digoxinwert die Digitalisempfindlichkeit des Patienten, sodaß es zum Auftreten eines klinischen Intoxikationsbildes kommt. Doherty und Mitarbeiter (68) führen dies im Falle des Cor pulmonale auf die chronische Hypoxie (mit Änderung der arteriellen Sauerstoffspannung und des Blut-pH-Wertes) zurück.
Pulmonale Bypass-Operationen führen intraoperativ zu Erniedrigungen des Serumdigoxinspiegels, jedoch nicht zu einer Prädisposition für postoperative digitalisbedingte EKG-Veränderungen (49,59,219), zählen somit also nicht zu den oben genannten zusätzlichen Risikofaktoren für das Auftreten einer Digitalisintoxikation bei "therapeutischen" RIA-Werten.

Steiness (275) wies die Anfälligkeit des digitalisierten Herzens für Arrhythmien bei Hypokaliämie im Tierversuch nach.

2) Indikationen zur RIA-Bestimmung des Serumdigoxinspiegels
Folgende Punkte stellen klinisch eine Indikation zur RIA-Messung des Serumdigoxinspiegels dar:

1) Verdacht auf Digitalisintoxikation (22,39,41,129,3o1)
2) Kontrolle bei Patienten mit Disposition zu hohen Plasmaspiegeln (22,33,41)
3) Unfähigkeit des Patienten, Angaben über die Medikamenteneinnahme zu machen (41,3o7)
4) objektive Therapiekontrolle (12o,133,3o7)

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf Punkt 1; in zeitlichem Zusammenhang mit den RIA-Digoxinwerten sind bestimmte - in der Literatur diskutierte (22,33,39,41) - klinische Parameter zu überprüfen, um die Verdachtsdiagnose "Intoxikation"

zu verifizieren, wie es im Rahmen dieser Studie geschehen ist.

3) Serumglykosidspiegel und cardiale Intoxikationsparameter

a) Zunächst soll zu den - gemäß der Fachliteratur digitalistypischen - EKG-Veränderungen Stellung bezogen werden. Eine eindeutige Korrelation des erhöhten Serumdigoxinspiegels zu Kammerendteilveränderungen, AV-Blockierungen (I-III°), ventrikulären Extrasystolen (einschließlich Bigeminus) und bradycardem Vorhofflimmern wird von vielen Autoren beschrieben (22,72,88,11o,134,135,158,248,264,268,32o), wobei die Höhe der Serumdigoxinwerte mit der Schwere der Herzrhythmusstörungen in Zusammenhang stehen soll (11o,12o,265).

α) Haasis und Mitarbeiter (11o) fanden muldenförmige ST-Senkungen und präterminal negative T-Wellen bei Digoxinwerten von 2,9 ng/ml ± o,57, zudem gehäuft im sog. "Überlappungsbereich"; man kann - nach Ansicht der Autoren - daraus den Schluß ziehen, daß diese EKG-Veränderungen in besonderem Maße die "subtoxische" Zone charakterisieren, die sich mit der toxischen "überlappt"; somit könnten sie sich als erste Hinweise auf eine Intoxikation eignen (11o). Andererseits ist zu bedenken, daß gerade Kammerendteilveränderungen im EKG auch für eine Innenschichtalteration im Sinne der Coronararteriosklerose sprechen können und demzufolge bei "therapeutischen" RIA-Werten hinsichtlich einer möglichen Intoxikation mit Vorsicht zu interpretieren wären.

Bei der vorliegenden Untersuchung wiesen zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme 1oo% der Patienten bei einem Digoxinwert von 2,9 ng/ml ± o,9 Kammerendteilveränderungen auf, bei der dritten Kontrolle noch 3o,7% bei einem RIA-Digoxinspiegel von 1,8 ng/ml ± o,8; der letztgenannte Wert liegt in dem

von der Firma angegebenen "Graubereich " des Kits, somit würden sich oben angestellte Überlegungen hinsichtlich einer Beziehung zwischen "Subtoxizität" und Kammerendteilveränderungen bestätigen.

ß) Beim Auftreten von AV-Blockierungen und ventrikulären Extrasystolen ist damit zu rechnen, daß die Glykosidserumkonzentration den toxischen Bereich mit Sicherheit erreicht hat (11o); dies zeigen ebenfalls die Resultate der vorliegenden Arbeit (s. Tabelle 3).

Singh und Mitarbeiter (265) fanden, daß Bigeminus-Extrasystolen bei niedrigeren Serumdigoxinwerten auftreten als die übrigen digitalisinduzierten Rhythmusstörungen, eine Beobachtung, die wiederum in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen steht.

Eine EKG-Veränderung, die sich über ein breites Spektrum von Digoxinwerten erstreckt und häufig im "Überlappungsbereich" auftritt, ist das bradycarde Vorhofflimmern; Smith und Haber (269) sahen es bei durchschnittlichen Digoxinspiegeln von 2,2 ng/ml. In der vorliegenden Untersuchung bildete diese EKG-Veränderung zum Zeitpunkt der zweiten und dritten Kontrolle bei Glykosidwerten von 2,o ng/ml ± o,6 bzw. 1,4 ng/ml ± 1,o hinsichtlich des Gesamtkollektivs die häufigste Rhythmusstörung; möglicherweise liegt der Grund für das Auftreten von bradycardem Vorhofflimmern bei Digoxinwerten des "Überlappungs"- bzw. sogar des Normbereiches in organischen Veränderungen im Sinne der Coronararteriosklerose.

Eine Kombination mehrerer digitalisbedingter Rhythmusstörungen bei demselben Patienten fanden wir ausschließlich bei eindeutig toxischen Glykosidspiegeln (s. Tabelle 4).

b) 45,5% der Patienten hatten ein vorgeschädigtes Herz; auf

sie entfiel fast die Hälfte aller insgesamt aufgetretenen Rhythmusstörungen bei deutlich erhöhten Digoxinwerten, was die Wichtigkeit einer genauen Kontrolle der Digitalistherapie bei z.B. infarktgeschädigtem Herzen zeigt. Sharpe und Mitarbeiter (259) stellten für den akuten Infarkt die Forderung, nur bei drohendem Linksherzversagen Digitalis anzuwenden.

c) Shapiro (258) wies darauf hin, bei "therapeutischen" Serumdigoxinspiegeln und niedrigem Serumkalium für Digitalisintoxikationen typische Arrhythmien gefunden zu haben, die mit Beseitigung der Hypokaliämie verschwunden seien. Es ist bekannt, daß die Hypokaliämie zu den Faktoren zählt, die das Herz - trotz "therapeutischer" Glykosidwerte - für Intoxikationen anfällig machen (6,13,22,248). In der vorliegenden Arbeit zeigten zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle 2o Patienten einen erniedrigten K^+-Spiegel; alle hatten jedoch gleichzeitig auch erhöhte RIA-Digoxinspiegel. Ihr Anteil an den insgesamt aufgetretenen Rhythmusstörungen war mit 8,9% sehr niedrig. Eine Aussage über das Auftreten von digitalisinduzierten Rhythmusstörungen bei einem Zusammentreffen von Hypokaliämie und im "Graubereich" liegenden Serumdigoxinwerten ließe sich höchstens bezüglich der zweiten Kontrolle machen; zu diesem Zeitpunkt zeigten jedoch nur 18 Patienten einen erniedrigten K^+-Spiegel, der zudem nicht zu normalisieren war, da die Patienten einen - anamnestisch bekannten - Laxantienabusus fortsetzten. Somit kann zu dem oben benannten Zusammenhang im Rahmen dieser Arbeit nicht Stellung bezogen werden.

d) Über die direkte Digitaliswirkung auf das Herz existieren viele experimentelle Studien. Der positiv inotrope (6,129)

bzw. negativ chronotrope (7,129) Effekt des Digitalis auf das Myocard gilt seit langem - auch im Tierversuch (111,115, 192) - als bewiesen. Seit einiger Zeit gibt es Untersuchungen, die eine direkte, positive Korrelation zwischen Herzmuskel- und Plasmadigoxinkonzentration aufzeigen (139,18o,251) und durch interindividuelle Unterschiede der Rezeptorempfindlichkeit im Myocard die Überlappung von "toxischen" und "therapeutischen" Digoxinspiegeln erklären wollen (139). Tierversuche (117) haben die Beziehung zwischen Plasma- und Myocardkonzentration ebenfalls für Digitoxin nachgewiesen.
Tamburrini und Mitarbeiter (28o) berichten, daß bei Hypertonie und daraus resultierender Linksherzhypertrophie die Digoxinmyocardkonzentration größer sei und insgesamt ein erhöhter Digoxinverbrauch vorliege, was bei den Dosierungsschemata von Hochdruckpatienten zu berücksichtigen sei.
Chapple et al. (54) spielen darauf an, daß bei der Beziehung zwischen Serumdigoxinwerten und cardialen Intoxikationssymptomen der Zeitfaktor möglicherweise eine Rolle spielt; sie betonen, bei Hunden unter kurzfristiger, experimenteller Erhöhung des Glykosidspiegels keine Korrelation zu Arrhythmien gefunden zu haben.
Abschließend ist zu bemerken, daß Garan und Mitarbeiter (81) - ebenfalls im Tierversuch - einen vasokonstriktorischen Effekt des Digoxins auf die Coronararterien über α-adrenerge Rezeptoren beobachteten, was die Analogie der EKG-Veränderungen bei Digitalisintoxikation und coronarer Insuffizienz erklären würde.

4) Niereninsuffizienz und Serumdigoxinspiegel

a) Als Hauptursache zu hoher Serumdigoxinspiegel wird in der Literatur die Niereninsuffizienz angegeben (11o,129,148,151,

227,251). Haasis et al. (11o) fanden in ihrer Studie bei 72% der Patienten mit Intoxikationssymptomen eine Nierenfunktionsstörung in Zusammenhang mit einem erhöhten RIA-Glykosidwert; in der vorliegenden Arbeit hatten zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle 62,4% der Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion.

b) Klauser und Mitarbeiter (148) stellten bei Patienten mit vorübergehender bzw. chronischer Niereninsuffizienz eine Korrelation von hohen Serumdigoxinwerten mit digitalisinduzierten EKG-Veränderungen fest, eine Beobachtung, die die vorliegende Untersuchung bestätigen kann. Unter entsprechender Therapie erwiesen sich allerdings auch bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung die Rhythmusstörungen mit sinkendem Glykosidspiegel als rückläufig; zum Zeitpunkt der dritten Kontrolle hatten somit nur noch sechs niereninsuffiziente Probanden EKG-Veränderungen; vier von ihnen litten bei "therapeutischen" bzw. im "Überlappungsbereich" liegenden Serumdigoxinspiegeln an bradycardem Vorhofflimmern, was u.U. auch im Sinne einer bestehenden Coronararteriosklerose zu deuten wäre. Die beiden übrigen Patienten zeigten bei noch "toxischen" Glykosidwerten Vorhofflimmern bzw. eine AV-Blockierung; dies unterstreicht die oben dargestellten Zusammenhänge.

c) Die Bedeutung der Niere für den Digitalismetabolismus ist vielfach diskutiert worden. Larbig und Mitarbeiter (171) stellten fest, daß nach i.v. Gabe von radioaktiv markierten Glykosiden diese innerhalb von sieben Tagen zu 76% renal eliminiert wurden. Digoxin wird - nach Ansicht der meisten Autoren - überwiegend glomerulär filtriert, aber auch aktiv tubulär sezerniert (114,218,24o,276), wobei Halkin et al.

(114) noch eine Reabsorption im Tubulus postulieren; Risler und Mitarbeiter (239) betonen hierbei, Letzteres gelte möglicherweise nur für ß-Methyldigoxin, das - ihrer Meinung nach - gleichzeitig in geringerem Maße tubulär sezerniert wird als Digoxin. Die Literaturangaben über den Anteil der glomerulären Filtration an der Digoxinelimination liegen zwischen 57 und 8o% (7o,129,189); ca. 25% sind - gemäß einigen Untersuchungen (129,19o) - an Plasmaproteine gebunden und werden über tubuläre Mechanismen ausgeschieden.
Mehrere Autoren legen sich auf eine direkte, positive Korrelation zwischen Digoxin- und endogener Kreatinin- bzw. Inulinclearance, d.h., zwischen Digoxinclearance und glomerulärer Filtrationsrate,(129,138,173,189,239), fest. Larbig und Mitarbeiter (172) fanden hierbei r = o,78.
Ochs et al. (2o9) sahen bei Kaninchen unter wiederholter Digoxinapplikation eine Clearanceerhöhung; das würde bedeuten, daß Glykoside ihren eigenen Metabolismus stimulieren.
Die frühere Annahme, Digoxin werde ausschließlich unverändert im Urin ausgeschieden und Metaboliten spielten bei der RIA-Bestimmung in Körperflüssigkeiten quantitativ keine Rolle (15,69,129), ist - wie bereits erwähnt - inzwischen durch etliche Arbeiten über $\Delta^{2o,22}$-Dihydrodigoxin (159,16o, 191,228) widerlegt.
d) Ein Gegenstand mehrerer Untersuchungen ist der Einfluß von Furosemid auf die Urinausscheidung von Digoxin in direkter Proportionalität zu der Erhöhung des glomerulären Durchflusses und des Urinvolumens. McAllister (3) stellte nach i.v. Verabreichung von Lasix eine vermehrte Digoxinurinexcretion fest; andere Autoren (37,224) bestätigen diese Furosemidwirkung jedoch nicht.

e) Steiness (276) beobachtete einen hemmenden Effekt von Spironolactonen auf die tubuläre Sekretion von Digoxin, was neben der "Kreuzreaktion" im RIA bei gleichzeitiger Applikation der beiden Pharmaka zu höheren Plasmadigoxinwerten führen könnte. Daß die Urinexkretion vom Plasmaspiegel abhängt, scheint insgesamt bewiesen (119).

f) Da - wie bereits gesagt - der überwiegende Teil des verabreichten Digoxins renal eliminiert wird, sind Intoxikationen bei schwerer Niereninsuffizienz und Anurie natürlich besonders häufig, obwohl gerade bei diesen Krankheitsbildern - nach Aussage mancher Untersucher (92,1o3,2o2,281) - höhere Glykosidserumwerte toleriert werden als in nierengesunden Vergleichskollektiven, was Kramer und Mitarbeiter (158) mit der bei Anurikern meist vorliegenden Hyperkaliämie und acidotischen Stoffwechsellage in Zusammenhang bringen; sie beschreiben nach deren Beseitigung das Auftreten typischer Intoxikationssymptomatik bei weiterhin erhöhtem Serumdigoxin.

In verschiedenen Arbeiten wird vorgeschlagen, bei stark ausgeprägter Niereninsuffizienz statt Digoxin Digitoxin wegen seiner - in diesem Fall bestehenden - geringeren Kumulationsneigung zu verwenden (151,155); man könne hierbei - so einer der Untersucher (229) - die gleiche Erhaltungsdosis wie bei Nierengesunden wählen.

Kramer et al. (156) berichten über den geringen Einfluß der Dialyse auf den erhöhten Serumdigoxinspiegel anurischer Patienten; Hämofiltration (156) bzw. Hämoperfusion (223) werden bei schwereren Intoxikationen als überlegene Methoden angesehen. Gegen die Hämofiltrationsmethode erhebt sich allerdings auch eine kritische Stimme (25o).

Insgesamt betrachtet bestehen in der Literatur über einen Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und hohen Glykosid-

serumwerten keine Zweifel (11o,148,158).

5) Subjektive Intoxikationssymptome und Serumdigoxinspiegel
a) Sehr viel kontroverser als bezüglich der Beziehung zur Nierenfunktion verläuft die Diskussion hinsichtlich einer Korrelation zwischen "toxischen" Digoxinspiegeln (> 2,o ng/ml) und dem Auftreten subjektiver klinischer Intoxikationssymptomatik. Einige Autoren (22,5o,11o,2o6,236) fanden eine positive Korrelation zu gastrointestinalen und neurologisch/psychiatrischen Symptomen, sowie zu Alter, Gewicht und Geschlecht der Patienten, andere (75,133) bestätigen dies nicht, räumen jedoch ein, daß die RIA-Bestimmung des Serumdigoxinspiegels gerade deswegen einen Anhaltspunkt für die Diagnostik - im Sinne der Informationsvervollständigung - darstelle (177), d.h., hohe RIA-Werte seien nie isoliert, sondern immer unter Bezugnahme auf den klinischen Zustand des Patienten zu interpretieren (1o4,286); Moccetti und Mitarbeiter (195) äußern in diesem Kontext allerdings den Vorbehalt, bei Serumspiegeln > 3,o ng/ml sei die Dosis auch ohne Vorliegen klinischer Symptome zu reduzieren.
Verschiedene Untersucher sind der Ansicht, bei Patienten mit stark ausgeprägten Zeichen einer Intoxikation sei auf jeden Fall auch mit erhöhten Glykosidspiegeln zu rechnen (126,195); dies kann unsere Studie, die von klinischen Auffälligkeiten ausging, bestätigen.
b) Einige Arbeiten beschreiben als häufigste extracardiale Digitalisnebenwirkung bei über der Norm liegenden Serumwerten gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen (11o, 158). Dietmann et al. (65) wiesen diese im Tierversuch an Katzen nach. In der klinischen Studie von Haasis und Mitar-

beitern (11o) lag die Häufigkeit der extracardialen Intoxikationsparameter bei 32%; Blumberger (28) gibt sie für seine Untersuchung mit 52,6% an. Unsere Arbeit zeigte ein Auftreten subjektiver Symptome bei 53,5% der Patienten, was sich durch die Tatsache, daß wir von klinischen Parametern ausgingen, erklären läßt. Schwarzfischer (255) fand bei Patienten im höheren Lebensalter als häufigste Anzeichen einer Glykosidintoxikation EKG-Veränderungen, zudem sah er bei den extracardialen Symptomen eine Zunahme der neurologisch/psychiatrischen Auffälligkeiten gegenüber jüngeren Vergleichskollektiven, Beobachtungen, die wir in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls machen konnten.

6) Serumdigoxinspiegel - Lebensalter - Intoxikationsrisiko

a) Eine Korrelation zwischen Digoxinspiegel und Lebensalter beschreiben etliche Autoren (6o,143,165,2o6), wobei höherem Lebensalter auch erhöhte Serumwerte mit entsprechendem Intoxikationsrisiko zugeordnet werden, was unter der Voraussetzung einer Beziehung zwischen Alter und Dosierung bzw. Dosis und Plasmaspiegel denkbar erscheint; es gibt hierzu allerdings auch Gegenstimmen (1o6,133,255,286).

b) In der vorliegenden Studie lagen 78,2% der Patienten in der Altersspanne zwischen 6o und 8o Jahren. Dies läßt, da zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle bei allen Probanden erhöhte Glykosidwerte festgestellt wurden, auf eine gewisse Korrelation von Alter und Serumdigoxin schließen. Auf die Berechnung eines Korrelationsfaktors r wurde jedoch verzichtet, da "Hintergrundfaktoren" im Sinne von Nierenerkrankungen und unterschiedlichen oralen Erhaltungsdosen den Digoxinspiegel unseres Kollektivs beeinflußten und das Ergebnis somit verfälscht hätten.

7) Niedriges Körpergewicht und Digitalisintoxikation

Eine besondere Disposition zu Digitalisintoxikationen haben nach Ansicht mehrerer Untersucher (11o,129,143,2o6,255) auch Patienten mit niedrigem Körpergewicht. Diese Behauptung war in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nicht zu überprüfen, da entsprechende Voraussetzungen (intakte Nierenfunktion aller Patienten und einheitliche Medikation) - wie bereits hinsichtlich der Korrelation Alter : Digoxinspiegel - nicht gegeben waren.

IX) Die Bedeutung der RIA-Digoxinbestimmung außerhalb der Inneren Medizin

1) Digoxinintoxikation als pädiatrisches Problem

a) Ein Zusammenhang zwischen Serumglykosidspiegel und klinischen Intoxikationszeichen wurde in vielen Fachgebieten außerhalb der Inneren Medizin - so z.B. in der Pädiatrie, Gynäkologie und bei experimentellen Studien theoretischer Forschungsrichtungen - diskutiert.

Übereinstimmend stellen die Pädiater fest, daß Neugeborene und Säuglinge höhere Serumdigoxinspiegel (bis zu 5,o ng/ml) ohne "toxische" Symptome tolerieren als ältere Kinder und Erwachsene (98,13o,17o,225,249,288,31o,313,319); auch die diagnostizierten Gewebespiegel sind 2-3 mal höher (89,144,3o8, 313). Zur Erzielung befriedigender therapeutischer Effekte brauchen Neugeborene und Säuglinge höhere Digoxindosen als Erwachsene - dies im Gegensatz zu der Dosierung anderer Pharmaka. Erklärungen suchen verschiedene Autoren in dem bei Säuglingen besonderen Verhältnis des Körpergewichts zur Körperoberfläche (89,3o8), sowie einer aufgrund der Organunreife verminderten renalen Digoxinelimination (17o,3o8).

b) Die Bedeutung einer Gesamtbetrachtung von Serumdigoxinspiegel, EKG und Elektrolyten, sowie der Korrelation der Digoxin- zur Kreatininclearance für die Diagnose "Digitalisintoxikation" bei Kindern wird hervorgehoben (174).

2) RIA-Digoxinbestimmung in der Gynäkologie

Für die Gynäkologie ist vor allem die Placentagängigkeit des Digoxins von Interesse, die durch mehrere Arbeiten (5, 34,2?o), sowie im Tierversuch (266), bewiesen ist. Allerdings wurden im foetalen Blut niedrigere Werte als im mütterlichen Serum gemessen (5,22o). Über die Digoxinkreuzreaktion mit Pregnandiol im RIA wurde bereits gesprochen.

3) RIA-Methoden und experimentelle medizinische Forschung

Etliche Autoren haben in experimentellen Studien intraoperativ und post mortem Digoxingewebekonzentrationen analysiert (4o,1o8,1o9,142,145,153,3o6); dabei wurden die höchsten Spiegel im linken Papillarmuskel und Ventrikel (1o8), die niedrigsten im Fettgewebe (273) gefunden, ein Ergebnis, das hinsichtlich der Korrelation Digoxinspiegel : Gewicht von Bedeutung sein könnte.

Bundschu und Mitarbeiter (4o) postulierten bei ihrer Untersuchung von Skelettmuskelfasern die Bindung von Digoxin an mitochondriale Strukturen.

Über die Analyse von Serum- und Gewebeproben hinaus, wurden nahezu alle Körperflüssigkeiten, d.h., Urin (191), Liquor (4,29,83) und Speichel (127,136,291) mittels RIA-Methoden untersucht, wobei jedoch die diagnostische Zuverlässigkeit die der Serumbestimmungen nicht erreicht (291). Diese bilden - in Zusammenhang mit den klinischen Parametern - ein Kriterium, das die diagnostischen, therapeutischen und experimentellen Möglichkeiten erheblich erweitert hat.

X) Abschließende Beurteilung

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, daß eine Korrelation zwischen klinischer Intoxikationssymptomatik und Höhe des Serumdigoxinspiegels besteht, daß jedoch die kritische Diskussion hinsichtlich der RIA-Verfahren keineswegs als abgeschlossen zu betrachten ist.

F) ZUSAMMENFASSUNG

Bei 1o1 stationär aufgenommenen Patienten, die bei oraler Digoxinmedikation (ß-Acetyl- und ß-Methyldigoxin) unabhängig von der Einweisungsdiagnose klinisch Symptome einer Glykosidintoxikation aufwiesen, wurde der Serumdigoxinspiegel morgens nüchtern vor der Tabletteneinnahme mit einem RIA-Kit der Firma Boehringer (J125-Tracer, "Solid-Phase-Tube"-Trennverfahren) bestimmt. Zeitlich synchron wurde ein EKG abgeleitet, außerdem wurde eine Bestimmung der Nierenfunktionsparameter (Harnstoff, Kreatinin, endogene Kreatininclearance) und Elektrolyte durchgeführt; die Patienten wurden zudem anamnestisch (cardiale, pulmonale und nephrogene Erkrankungen) und klinisch (Alter, Größe, Gewicht, Medikation und subjektive - im Sinne einer Intoxikation deutbare - Beschwerden) untersucht. Störfaktoren bzgl. der RIA-Methode (Einnahme von Steroidpharmaka, Schilddrüsenerkrankungen, Serumbilirubinerhöhungen, Plasmaalbuminspiegelveränderungen und Störungen des Ca- und Mg-Stoffwechsels) und gastrointestinale Erkrankungen mit Änderung der Resorptionsverhältnisse wurden ausgeschlossen. Das anhand seiner klinischen Auffälligkeit ausgewählte Patientenkollektiv zeigte einen durchschnittlichen Serumdigoxinspiegel von 2,9 ± o,9 ng/ml mit ei-

ner Streubreite von 1,8 - 6,8 ng/ml, der gegenüber dem Durchschnittswert von 1o1 im Sinne einer Glykosidintoxikation klinisch symptomlosen Patienten mit oraler Dauermedikation statistisch signifikant erhöht war. Gemäß den Angaben der Herstellerfirma des RIA-Kits wurden unter Einbeziehung eines "Graubereiches" von 1,6 - 2,o ng/ml Werte > 2,o ng/ml als "toxisch" angesehen. Es fand sich eine Korrelation von toxischen Serumwerten mit EKG-Veränderungen und subjektiver klinischer Intoxikationssymptomatik. Bei 62% der Patienten war eine Nierenfunktionseinschränkung für die hohen Serumglykosidwerte verantwortlich zu machen. Eine Überprüfung der Medikation zeigte, daß bei Klinikaufnahme nur in zwei Fällen eine grob falsche - d.h.: die von der Firma angegebene Höchstdosis überschreitende - Dosierung der Medikamente vorlag. Somit erwies sich, daß das unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf die Digitalismedikation - vor allem bei Dauertherapie - eine RIA-Bestimmung der Serumglykosidwerte zur individuellen Anpassung der Digoxindosierung rechtfertigt, zumal sich bei zwei weiteren klinischen Kontrollen - wobei in den dazwischenliegenden Zeitintervallen die Medikation korrigiert worden war (Auslaßversuch, Dosisreduzierung, Präparatwechsel) - herausstellte, daß mit Rückkehr der Serumdigoxinwerte zur Norm die klinischen Intoxikationssymptome verschwanden.

Abschließend wurden in der Literatur vorgebrachte Einwände gegen die RIA-Bestimmungsmethoden und die Korrelation des Serumdigoxinspiegels zu klinischen Parametern unter Bezugnahme auf die in der vorliegenden Arbeit erbrachten Ergebnisse diskutiert.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) Abdelhamid, S. — Radioimmunoassay und seine klinische Anwendung. Med.Welt, 25, 1489-92 (1974)

2) Ahluwalia, G.S., Kuczala, Z.S. — Evaluation of Iodine 125 Digoxin Radioimmunoassay Kit. Clin.Chem., 21, 270-71 (1975)

3) McAllister, R.G., Howell, S.M., Gomer, M.S., Selby, J.B. — Effect of Intravenous Furosemid on the Renal Excretion of Digoxin. J.Clin.Pharmacol., 16, 110-17 (1976)

4) Allonen, H., Anderson, K.E., Iisalo, E., et al. — Passage of Digoxin into Cerebrospinal Fluid in Man. Acta Pharmacol. Toxicol., 41, 193-202 (1977)

5) Allonen, H., Kanto, J., Iisalo, E. — The Foeto-Maternal Distribution of Digoxin in Early Human Pregnancy. Acta Pharmacol. (KBH), 39, 477-480 (1976)

6) Alvisi, V., Bagni, B., Toma, P., Civolani, L. — Valutazione della Terapia Cardiocinetica con i Metodi di Dosaggio Radioimmunologico dei Glicosidi Digitalici nel Siero - Esperienza Casistica. Arcisped.S.Anna Ferrara, 27, 159-87 (1974)

7) Andersson, K.E., Johansson, B.W., Ledermann, H., et al. — The Effects of Digoxin and ß-Methyldigoxin on the Heart Rate of Decompensated Patients with Atrial Fibrillation. Eur.J.Clin.Invest., 7, 3-6 (1977)

8) Andersson, T.E., Nyberg, L., Denker, P., Gothlin, J.
Absorption of Digoxin in Man after Oral and Intrasigmoid Administration Studied by Portal Vein Catheterization
Eur.J.Clin.Pharmacol., 9, 39-47 (1975)

9) Arndts, D.
A Solid Phase Radioimmunoassay for Digoxin and its Acylated Derivatives
Naunyn-Schmied.Arch.Pharm., 287, 309-19 (1975)

10) Aronson, J.K.
Monitoring Digoxin Therapie III. How Useful Are the Nomograms
Br.J.Clin.Pharmacol., 5, 55-64 (1978)

11) Aronson, J.K., Grahame Smith, D.G., Wallis, K.F., et al.
Monitoring Digoxin Therapie I. Plasma Concentrations and an in Vitro Assay of Tissue Response
Brit.J.Clin.Pharmacol., 4, 213-21 (1977)

12) Avico, U., Sig. Ciranni, E., Zuccaro, P.
Caratteristiche Biofarmaceutiche delle Compresse di Digossina
Boll.Chim.Farm., 115, 432-39 (1976)

13) Maitre Azcarate, M., J., De Artaza Andrade, M., Marquez, Montes, J.
Determinacion de Niveles de Digoxina en Sangre por el Metodo de Radioimmunoensayo
Rev.Esp.Cardiol., 27, 245-50 (1974)

14) Baba, S., Sato, T., Miyazawa, Y., et al.
Digitoxin and Digoxin Metabolism in Experimental Cholestasis
Jpn.Circ.J., 41, No. 135 (1977)

15) Bagni, B., Candini, G.C., Malavasi, F., Trevisani, M.L.
Dosaggio Radioimmunologico della Digoxina Urinaria
Arcisped.S.Anna Ferrara, 28, 275-85 (1975)

16) Barbieri, U., Gandolfi, C. — Digoxin Radioimmunoassay A Comparison of the Assay Performances Using Tritriated and Sup 1Sup 2Sup 5I Radioiodinated Tracers
Clin.Chim.Acta, 77, 257-67 (1977)

17) Battaglia, D.J., Cianci, M.L. — Iodine 125 Digoxin Radioimmunoassay Comparison of Commercial Kits
J.Nucl.Med., 17, 847-49 (1976)

18) Beermann, B., Hellström, K., Rosen, A. — The Absorption of Orally Administered 12 ∿ 3H Digoxin in Man
Clin.Sci., 43, 5o7-18 (1972)

19) Berk, L.S., Nelson, J.C., Lewis, J.F., Hillock, R.H. — Use of Theoretical Standart Curves in Stat 125I Radioimmunoassays
Clin.Chem., 22, No. 139 (1976)

2o) Berk, L.S., Lewis, J.L., Nelson, J.C. — One Hour Radioimmunoassay of Serum Drug Concentrations, as exemplified by Digoxin and Gentamycin
Clin.Chem., 2o, 1159-1164 (1974)

21) Bertler, A., Bergdahl, B., Karlsson, E. — Plasma Digoxin Concentrations after an Intravenous Loading Dose
Lancet, 1974, 2/7886, (958)

22) Besch, H.R., Watanabe, A.M. — Radioimmunoassay of Digoxin and Digitoxin
Clin.Chem., 21, 1815-26 (1975)

23) Beveridge, T., Nueesch, E., Ohnhaus, E.E. — Absolute Bioavailability of Digoxin Tablets
Arzneim.-Forsch., 28, 7o1-o3 (1978)

24) Finnion, P.F. — Zero Plasma Digoxin Levels in Patients on Oral Digoxin Therapy
Irish J.Med.Sci., 148, 346-49 (1974)

25) Binnion, P.F. — The Absorption of Digoxin Tablets
Clin.Pharmacol.Ther., 15, 8o7-12 (1974)

26) Bircher, J. — Verbesserte Dosierung von Medikamenten durch Messung ihrer Plasmakonzentration
Ther.Umsch., 34, 83o-34 (1977)

27) Blazey, N.D. — The Preparation of Sup 1Sup 2Sup 5I Labelled Digoxin Suitable for Use in the Digoxin Radioimmunoassay
Clin.Chim.Acta, 8o, 4o3-o7 (1977)

28) Blumberger, K.J. — Behandlung der Herzinsuffizienz mit Glykosiden
Verh.dtsch.Ges.Kreisl.Forsch., 26, 1o (196o)

29) Bodem, G., Boldt, U., Och , H. — Konzentrationen von Digoxin und ß-Methyldigoxin im Liquor und Plasma
Klin.Wschr., 55, 355-56 (1977)

3o) Boehringer — Der Serumglykosidspiegel - Meßmethoden Ergebnisse und Indikationen
Blaue Reihe, Bd. 2

31) Boehringer — Das ABC der Pharmakokinetik - Begriffe, Erläuterungen und Konsequenzen für die Therapie mit Herzglykosiden
Blaue Reihe, Bd. 7, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, 11 221 Jan. 79

32) Boerner, D., Olcay, A., Schaumann, W., Weiss, W. — Absorption of ß-Methyldigoxin Determined after a Single Dose and under Steady State Conditions Eur.J.Clin.Pharmacol., 9, 3o7-14 (1976)

33) Boettger, T., Pabst, H.W. — Die Radioimmunologische Bestimmung von Digoxin und Digitoxin Therapiewoche, 29, 2589-6o2 (1979)

34) Boink, A.B., Kruyswijk, H.H., Willebrands, A.F., Maas, A.H.J. — Some Factors Affecting a Commercial Kit for Radioimmunoassay of Digoxin Using Tritriated Digoxin J.Clin.Chem.Clin.Biochem., 15, 261-66 (1977)

35) Boone, J., Griffin, C., Shaw, W. — Effect of Bacterial Contamination on Apparent Digoxin Values Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 23, 218o (1977)

36) Borner, K., Rietbrock, N. — Bestimmung von Digoxin im Serum - Vergleich von Radioimmunoassay und heterogenem Enzymimmunoassay J.Clin.Chem.Clin.Biochem., 16, 335-42 (1978)

37) Brown, D.D., Dormois, J.C., Abraham, G.N. — Effect of Furosemid on the Renal Excretion of Digoxin Clin.Pharmacol.Ther., 2o, 395-4oo (1976)

38) Brown, D.D., Juhl, R.P. — Decreased Bioavailability of Digoxin Due to Antacids and Kaolin Pectin New Engl.J.Med., 295, 1o34-37 (1976)

39) Bueber, V. — Über die Bedeutung der Digoxinbestimmung in der Praxis Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med., 83, 1627-29 (1977)

40) Bundschu, H.D., Haasis, R., Larbig, D.
Faserspezifischer Aufbau und Digitalisgehalt der menschlichen Skelettmuskulatur
Experientia (Basel), 33, 386-89 (1977)

41) Butler, V.P.jr.
The Immunological Assay of Drug
Pharmacol.Rev., 29, 103-84 (1977)

42) Butler, V.P.jr.
Drug Immunoassay
J.Immunol.Methods, 7, 1-24 (1975)

43) Butler, V.P.jr., Lindenbaum, J.
Serum Digitalis Measurements in the Assessment of Digitalis Resistance and Sensitivity
Amer.J.Med., 58, 460-69 (1975)

44) Butler, V.P.jr., Chen, J.P.
Digoxin Specific Antibodies
Proc.Nat.Acad.Sci.USA, 57, 71 (1967)

45) Buttafarro, A., Pavia, L., Siracusano, L., Casella, G.
Influenza di Alcune Turbe dell' Apparato Gastro-Enterico e della Disprotinemia Mediante Dosaggio Radioimmunologico
Minerva Med., 68, 4279-82 (1977)

46) Calesnick, B., Dinan, A.
Improved Micro Radioimmunoassay of Digoxin in Serum, with Use of 125I Labelled Digoxin
Clin.Chem., 22, 903-05 (1976)

47) Capelle, N., Fournier, E.
Radio Immunologie et Toxicologie
Eur.J.Toxicol.(Arcueil), 7, 141-46 (1974

48) Carbonin, P.U.
Valore e Limiti del Dosaggio Radioimmunologico dei Glicosidi Cardioattivi nella Pratica Clinica
G.Ital.Cardiol., 6, 753-61 (1976)

49) Carruthers, S.G., Cleland, J., Kelly, J.G.
Plasma and Tissue Digoxin Concentrations in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass
Brit.Heart J., 37, 313-2o (1975)

5o) Carruthers, S.G., Kelly, J.G., McDevitti, D.G.
Plasma Digoxin Concentrations in Patients on Admission to Hospital
Brit.Heart J., 36, 7o7-12 (1974)

51) Carter, P.
Preparation of Ligand-Free Human Serum for Radioimmunoassay by Adsorption on Activated Charcoal
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 24 362-64 (1978)

52) Castro, A., McCreary, S., Wunsch, C., et al.
Totally Automated Radioimmunoassay Systems for Digoxin and Thyroxine
Clin.Chem., 22, No. o32 (1976)

53) Chambers, R.E.
Digoxin Radioimmunoassay Improved Precision with Iodinated Tracers
Clin.Chim.Acta, 57, 191-93 (1974)

54) Chapple, D.J., Hughes, R., Johnson, D.F.
The Relationship between Cardiotoxicity and Plasma Digoxin Concentration in Conscious Dogs
Brit.J.Pharmacol., 57, 23-27 (1976)

55) Charles, J., Sugden, D., Ahmed, M.
Intragastric Hydrolysis of Digoxin
Clin.Res., 23, 62oA (1975)

56) Chen, T.W., Sperling, M., Volle, C.
Stat Procedure for Digoxin Radioassay
J.Nucl.Med., 19, 747 (1978)

57) Chen, T.W., Sperling, M., Volle, C., Maxon, H.R.
Emergency Procedure for Digoxin Radioassays
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 24, 1564-67 (1978)

58) Collombel, C. — Les Méthodes Immunologiques de Recherche et de Dosage des Toxiques et des Médicaments dans les Milieux Biologiques (a l' Exclusion des Techniques Radioimmunologiques) Collect.Med.Leg.Toxicol.Med., 86, 21-36 (1975)

59) Contini, S.A., Busi, M., Rolli, A., et al. — Influenza della Circulazione Extracorporea sul Tasso Ematico della Digitale - Osservazioni Preliminari Ateneo Parmense, 47, 139-47 (1976)

6o) Curri, G., Tamburrini, L.R., Lin, S., et al. — Le Curve Digitalemiche nel Vecchio Minerva Med., 68, 2oo5-o9 (1977)

61) Curri, G., Giansante, C., Tamburrini, L.R. — Considerazioni sull' Accumulo, Intossicazione e Metabolizzazione Protratta in Base al suo Dosaggio Radioimmunologico Progr.Med.(Roma), 3o, 692-699 (1974)

62) Dawes, C., Gardner, J. — Radioimmunoassay of Digoxin Employing Charcoal Entrapped in Magnetic Polyacrylamide Particles Clin.Chim.Acta, 86, 353-56 (1978)

63) Despaux, N., Duprey, F., Bohuon, Cl., Boudene, Cl. — Les Radioimmunoessais. Leur Application en Toxicologie Path.Biol.(Paris), 24, 419-29 (1976)

64) Devlin, J.G. — The Scope of Radioimmunoassay Irish J.Med.Sci., 143/4Sup, 36-42 (1974)

65) Dietmann, K., Erstka, K., Doc , ., Schaumann, W. — Beta-Methyl-Digoxin. VIII. Relation of Cerebral Side-Effects in Cats to Concentrations in the Plasma and in the Brain Naunyn-Schmied.Arch.Pharmacol., 3o2 87-9o (1978)

66) Dobbs, S.M., Rodgers, E.M., Mawer, G.E., Kenyon, W.I. — Serum Digoxin Concentrations Brit.J.Clin.Pharmacol., 3, 674-76 (1976)

67) Doering, W., Bluemel, E. — Vereinfachte Serumdigoxinbestimmung mit einem Jod-125-Solid-Phase-Test Klin.Wschr., 56, 497-502, (1978)

68) Doherty, J.E., Dalrymple, G.V., Murphy, M.L., et al. — Pharmacokinetics of Digoxin Fed.Proc., 36, 2242-46 (1977)

69) Doherty, J.E., Kane, J.J. — Digitalis Glycosides - Recent Advances in Clinical Pharmacology and Treatment South.Med.J., 70, 470-76 (1977)

70) Doherty, J.E., Forel, C.B., Towbin, E.J. — Localization of the Renal Excretion of the Tritriated Digoxin Am.J.Med.Sci., 258, 18 (1969)

71) Drost, R.W., Plomp, Th.A., Teunissen, A. J., et al. — A Comparative Study of the Homogeneous Enzyme Immunoassay (EMIT) and two Radioimmunoassays (RIA's) for Digoxin Clin.Chim.Acta, 79, 557-67 (1977)

72) Ducloux, G., Dessaint, J.P., Warembourg, H. — L' Intoxication Digitalique Massive ou Importante ou Supposée telle Apport des Dosages Sanguins Coeur Med.Interne, 15, 237-47 (1976)

73) Dwenger, A., Trautschold, I. — Untersuchungen zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Methoden zur radioimmunologischen Digoxin-Bestimmung - Ein Beitrag zur Qualitätskontrolle J.Clin.Chem.Clin.Biochem., 16, 587-95 (1978)

74) McElnay, J.C., Harron, D.W.G., D'Arcy, P.F., Eagle, M.R.G.
Interaction of Digoxin with Activated Dimethicone and Other Antacid Constituents
Experientia, 35, 94 (1979)

75) Erdmann, E., v.Arnim, T., Krawietz, W., Vogt, W.
Mangelnde Korrelation von Zeichen der Digitalisintoxikation und Serumdigoxinspiegel - Klinische und experimentelle Befunde
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med., 83, 1667-7o (1977)

76) Erikson, P.D., Anderson, C.
Homogeneous Enzyme Immunoassay of Serum Digoxin with Use of a Bichromatic Analyzer
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 25, 169-71 (1979)

77) Ertinghausen, G., Shapiro, S.I., Green, G., Zborowski, G.
Adaptation of a T3 Uptake Test and of Radioimmunoassays for Serumdigoxin, Thyroxine and Triiodothyronine to an Automated Radioimmunoassay System, "Centria"
Clin.Chem., 21, 13o5-13 (1975)

78) Flasch, W., Heinz, N., Peterson, R.
Affinität von polaren Digoxin und Digitoxin Metaboliten zu Digoxin und Digitoxin Antikörpern
Arzneim.-Forsch., 27, 649-53 (1977)

79) Fleckenstein, L., Froenig, B., Hein-
Assessment of the Biologic Availability of Digoxin in Man
Clin.Pharmacol.Ther., 16, 435-43 (1974)

8o) Galen, R.S.
The Future of Radioimmunoassay
Hum.Path., 8, 359-6o (1977)

81) Garan, H., Smith, T.W., Powell, WM. J.Jr.
The Central Nervous System as a Site of Action for the Coronary Vasoconstrictor Effect of Digoxin
J.Clin.Invest., 54, 1365-72 (1974)

82) Garrett, E.R., Hinderling, P.H.
Pharmacokinetics of Beta-Methyldigoxin in Healthy Humans IV Comparisons of Radioimmunoassays, Total Radioactivity, and Specific Assays of Beta- Methyldigoxin and Digoxin in Plasma
J.Pharm.Sci., 66, 8o6-1o (1977)

83) Gayes, J.M., Greenblatt, D.J., Lloyd, B.L., et al.
Cerebrospinal Fluid Digoxin Concentrations in Humans
J.Clin.Pharmacol., 18, 16-2o (1978)

84) Ghirardi, P., Catenazzo, G., Mantero, O., et al.
Bioavailability of Digoxin in a New Soluble Pharmaceutical Formulation in Capsules
J.Pharm.Sci., 66, 267-69 (1977)

85) Gobbi, A., Limido, A., Chiodini, E.
Valutazione Radioimmunologica della Digossinemia in Corso di Terapia Digitalica
G.Ital.Cardiol., 6, 356-61 (1976)

86) Goldman, R.H.
The Use of Serum Digoxin Levels in Clinical Practice
J.Amer.Med.Ass., 229, 331-32 (1974)

87) Goldman, S., Probst, P., Selzer, A., Cohn, K.
Inefficacy of "Therapeutic" Serum Levels of Digoxin in Controlling the Ventricular Rate in Atrial Fibrillation
Amer.J.Cardiol., 35, 651-55 (1975)

88) Gomez Gonzales, R., Minguez, Enriquez de Salamanca
Determinacion Radioinmunoquimica de Niveles Serices de Betamethildigoxina. Su Correlacion con la Clinica
Med.Clin.(Barcelona), 69, 313-16 (1977)

89) Gorodischer, R., Jusko, W.J., Yaffe, S.J.
Tissue and Erythrocyte Distribution of Digoxin in Infants
Clin.Pharmacol.Ther., 19, 256-63 (1976)

90) Graul, E.H., Mueller, H.
RIA - Eine neue Labormethode in Klinik und Forschung
Dtsch.Ärztebl., 73, 2309-13 (1976)

91) Greeff, K., Hafner, D., Strobach, H., Wirth, K.E.
Vergleich der Bioverfügbarkeit bzw. enteralen Resorption des Digoxins, ß-Acetyldigoxins und ß-Methyldigoxins. Messung der kumulativen renalen Ausscheidung nach einmaliger Applikation
Arzneim.-Forsch., 27, 2358-64 (1977)

92) Greeff, K.
Bestimmung des Blutspiegels von Digoxin, Digitoxin und g-Strophantin mit Hilfe radioimmunologischer Methoden
Herz-Kreislauf, 6, 145 (1974)

93) Greeff, K., Koehler, F., Strobach, H., Verspohl, E.
Zur Pharmakokinetik des G-Strophantins
Verh.Dtsch.Ges.Kreislforsch., No. 40
301-05 (1974)

94) Greenblatt, D.J., Duhme, D.W., Koch Weser, J., Smith, T.W.
Assessment of Methodology in Single Dose Studies of Digoxin Bioavailability
Pharmacology (Basel), 14, 182-90 (1976)

95) Greenblatt, D.J., Duhme, D.W., Koch Weser, J., Smith, T.W.
Intravenous Digoxin as a Bioavailability Standart Slow Infusion and Rapid Injection
Clin.Pharmacol.Ther., 15, 510-13 (1974)

96) Greenblatt, D.J., Duhme, D.W., Koch Weser, J., Smith, T.W.
Comparison of One- and Six Day Urinary Digoxin Excretion in Single Dose Bioavailability Studies
Clin.Pharmacol.Ther., 15, 813-16 (1974)

97) Greenblatt, D.J., Duhme, D.W., Koch Weser, J., Smith, T.W.
Bioavailability of Digoxin Tablets and Elixir in the Fasting and Postprandial States
Clin.Pharmacol.Ther., 16, 444-48 (1974)

98) Greenwood, H., Howard, H., Landon, J., et al.
Development of a Highly Sensitive Radioimmunoassay for Digoxin and its Application in Pediatric Practice
Eur.J.Cardiol., 5, 413-24 (1977)

99) Greenwood, H., Landon, J., Forrest, G.C.
Radioimmunoassay for Digoxin with a Fully Automated Continous Flow System
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 23, 1868-72 (1977)

1oo) Greenwood, H., Forrest, G.C., Landon, J., Clements, J.
The Development of a Fully Automated Radioimmunoassay for Digoxin Using Antibody Attached to a Magnetic Solid Phase
Clin.Chem., 22, No. 29 (1976)

1o1) Greenwood, H., Howard, M., Landon, J.
A Rapid, Simple Assay for Digoxin
J.Clin.Path., 27, 49o-94 (1974)

1o2) Grimmet, M.G., Carter, O.J.
An Automated Single Tube Radioimmunoassay for Digoxin
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 23, No. o33 (1977)

1o3) Grosse-Brockhoff, F., K.-J. Hengels, W.P. Fritsch, B. Grabensee, T.U. Hausamen
Serumdigoxinspiegel und Nierenfunktion
Dtsch.Med.Wochenschrift, 98, 1547 (1973)

1o4) Gruber, G., Sorger, D. Radioimmunologische Digoxinbestimmung im Serum. Methodische und erste klinische Erfahrungen
Z.Gesamte Inn.Med.Ihre Grenzgeb., 34, 69-72 (1979)

1o5) Guerin, J.M., Laffay, J., Coatantiec, G., et al. Influence des Fonctions Rénales, Hépatiques et Thyroidiennes sur la Courbe de Décroissance de la Digoxinémie Mesurée par Radioimmunologie
Intensive Care Med., 3, No. 372 (1977)

1o6) Gundert Remy, I., Remy, C., Weber, E. Serum Digoxin Levels in Patients of a General Practice in Germany
Eur.J.Clin.Pharmacol., 1o, 97-1oo (1976)

1o7) Haas, Hans Spiegel der Arznei
Springer - Göttingen, 1956

1o8) Haasis, R., Larbig, D., Stunkat, R., et al. Radioimmunologische Bestimmung der Glykosidkonzentration im menschlichen Gewebe
Klin.Wschr., 55, 23-3o (1977)

1o9) Haasis, R., Larbig, D. Radioimmunologische Bestimmung der Glykosidkonzentration im menschlichen Gehirngewebe
Verh.Dtsch.Ges.Kreislforsch., 42, 275-77 (1976)

11o) Haasis, R., Larbig, D. Serumglykosidkonzentration und Digitalisintoxikation
Dtsch.Med.Wschr., 1oo, 1768-73 (1975)

111) Haasis, R., Larbig, D., Klenk, H.O. Glykosidkonzentration im Serum und Urin bei Herzgesunden nach Gabe von Beta-Methyl-Digoxin
Klin.Wschr., 53, 529-33 (1975)

112) Hall, C. — Critical Review of Digoxin Reagents and Methodology
Lab.Med., 5, 42-44 (1974)

113) Hall, W.W., J.E. Doherty — Tritriated Digoxin XVI Gastric Absorption
Amer.Dig.Dis., 1o, 9o3 (1971)

114) Halkin, H., Sheiner, L.B., Peck, C., C., Melmon, K.L. — Determinants of the Renal Clearance of Digoxin
Clin.Pharmacol.Ther., 17, 385-94 (1975)

115) Halloran, K.H., Downing, S.E. — Inotropic Responses to Digoxin during Hypoxia and Autonomic Blockade
Amer.J.Physiol., 229, 3o9-13 (1975)

116) Hamada, H., Kurimoto, T., Tanaka, S. — Clinical Studies on Digoxin Radioimmunoassay (II)
Jap.Circulat.J., 38, No. 244 (1974)

117) Hamamoto, H., Takeda, H., Katoh, T., et al. — Correlation between Myocardial and Plasma Concentrations of Digitoxin and its Metabolites with Special Reference to Digitoxin Radioimmunoassay
Jap.Circulat.J., 4o, 747-51 (1976)

118) Hansell, J.R. — Three Years' Experience in Interlaboratory Testing of Commercial Digoxin Kits
Amer.J.Clin.Path., 66/1.Sup., 234-37 (1976)

119) Hayward, R.P., Greenwood, H., Hamer, J. — Problems Associated with Development of Radioimmunoassay for Urinary Digoxin and its Use in Clinical Assessment of Biological Availability
Brit.Heart J., 37, 56o (1975)

120) Wennersdorf, G., Mariss, P., Biermann, S., et al.
Zusammenhang digoxinbedingter kardialer Arrhythmien mit dem Serumdigoxinspiegel
Dtsch.Med.Wochenschr., 102, 381-84 (1977)

121) Hersh, L.S., Yaverbaum, S.
Magnetic Solid Phase Radioimmunoassay
Clin.Chim.Acta, 63, 69-72 (1975)

122) Hidalgo, J.U., Maduell, C.R., Bloch, T.
Precision of Radioimmunoassay with Emphasis on Curve Fitting Procedures
Sem.Nucl.Med., 5, 153-56 (1975)

123) Hoescher, R.J., Cuddy, T.E.
Dose Response Relation between Therapeutic Levels of Serum Digoxin and Systolic Time Intervals
Amer.J.Cardiol., 35, 469-72 (1975)

124) Holt, D.W., Williamson, J.D., Volans, G.N.
Digoxin Measurements in General Practice
Br.J.Clin.Pharmacol., 4, 321-26 (1977)

125) Holt, D.W., Denstead, J.G.
Postmortem Assay of Digoxin by Radioimmunoassay
J.Clin.Path., 28, 483-86 (1975)

126) Holtzman, J.L., Shafer, R.B., Frickson, R.R.
Methodological Causes of Discrepancies in Radioimmunoassay for Digoxin in Human Serum
Clin.Chem., 20, 1194-98 (1974)

127) Huffman, D.H.
Relationship between Digoxin Concentrations in Serum and Saliva
Clin.Pharmacol.Ther., 17, 310-12 (1975)

128) Huffman, D.H. — The Effect of Spironolactone and Canrenone on the Digoxin Radioimmunoassay Res.Comm.Chem.Path.Pharmacol., 2, 787-9o (1974)

129) Iisalo, E. — Clinical Pharmacokinetics of Digoxin Clin.Pharmacokin., 2, 1-16 (1977)

13o) Iisalo, E., Dahl, M. — Serum Levels and Renal Excretion of Digoxin During Maintenance Therapy in Children Acta Paediat.Scand.(Uppsala), 63, 699-7o4 (1974)

131) Issekutz, Bela — Die Geschichte der Arzneimittelforschung Budapest, Akademiai Kairo, 1971

132) Johnson, B.F., Bye, C. — Maximal Intestinal Absorption of Digoxin, and its Relation to Steady State Plasma Concentrations Brit.Heart J., 37, 2o3-o8 (1975)

133) Jouannot, P., Lavabre, J., Thomas, M., Hatt, P.Y. — Digoxinémie et Traitement de l' Insuffisance Cardiaque du Sujet Agé Arch.Mal.Coeur, 69, 1o13-21 (1976)

134) Joubert, P.H., Müller, F.O., Janson van Rijsen, F.W., et al. — Digoxin, whole Body Potassium and the Electrocardiogram Eur.J.Clin.Pharmacol., 14, 1o1-o4 (1978)

135) Joubert, P., Kroening, R., Weintraub, M. — Serial Serum Digoxin Concentrations and Quantitative Electrocardiographic Changes Clin.Pharmacol.Ther., 18, 757-6o (1975)

136) Jusko, W.J., Gerbracht, L., Golden, L.H., Koup, J.R.
Digoxin Concentrations in Serum and Saliva
Res.Commun.Chem.Path.Pharmacol., 10, 189-92 (1975)

137) Jusko, W.J., Conti, D.R., Nolsun, A.
Digoxin Absorption from Tablets and Elixir. The Effect of Radiation Induced Malabsorption
J.Amer.Med.Ass., 230, 1554-55 (1974)

138) Jusko, W.J., Szefler, S.J., Goldfarb, A.L.
Pharmacokinetic Design of Digoxin Dosage Regimens in Relation to Renal Function
J.Clin.Pharmacol., 14, 525-35 (1974)

139) Jusko, W.J., Weintraub, M.
Myocardial Distribution of Digoxin and Renal Function
Clin.Pharmacol.Ther., 16, 449-54 (1974)

140) Kakihana, M., Sasaki, Y., Morinari, H.
Radioimmunoassay for Beta-Methyldigoxin. Use of Digoxin RIA Kit
Jap.J.Nucl.Med., 12, 122-23 (1975)

141) Karjalainen, J., Ojala, K.
Therapeutic and Toxic Lanatoside C Serum Concentrations in Hospital Patients
Klin.Wschr., 53, 685-86 (1975)

142) Karjalainen, J., Ojala, K., Reissell, P.
Tissue Concentration of Digoxin in an Autopsy Material
Acta Pharmacol.(KBH), 34, 385-90 (1974)

143) Kaufmann, G., Neumann, P.
Der Digoxinspiegel - Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter
Schweiz.Med.Wochenschr., 107, 1695-99 (1977)

144) Kim, P.W., Krasula, R.W., Soyka, L.F., Hastreiter, A.R.
Postmortem Tissue Digoxin Concentrations in Infants and Children
Circulation, 52, 1128-31 (1975)

145) Kim, P.W., Yanagi, R., Krasula, R.W.
Postmortem Digoxin Concentration in Infants
Circulation, 5o/4Sup.3, No. 483 (1974)

146) MacKinney, A.A., Burnett, G.H., Conklin, R.L., Wasson, G.W.
Comparison of Five Radioimmunoassays and Enzyme Bioassay for Measurements of Digoxin in Blood
Clin.Chem., 21, 857-59 (1975)

147) Kinsum, H., Moulin, M.A.
Interferences and Recovery of Digitalis Glycoside Preparations Using Commercial Radioimmunoassay Kits for Digoxin and Digitoxin
J.Med.(N.Y.), 8, 425-34 (1977)

148) Klauser Reucker, C., Ferrini, B., Klauser, H., Mocetti, T.
Klinische Bedeutung der Digoxin- und Digitoxinbestimmung im Serum bei Niereninsuffizienz
Schweiz.Med.Wschr., 1o5, 1784-86 (1975)

149) Klotz, U., Antonin, K.H.
Biliary Excretion Studies with Digoxin in Man
Int.J.Clin.Pharmacol.Biopharm., 15, 332-34 (1977)

15o) Klotz, U., Antonin, K.H., Bieck, P.R.
Bioavailability of Beta-Acetyldigoxin after Single and Repeated Doses of Tablets and Solution
Eur.J.Clin.Pharmacol., 1o, 417-24 (1976)

151) Kokenge, F., Jost, S., Kolenda K.D.
Vergleichende Untersuchungen über die Serumspiegel von Digoxin und Digitoxin bei eingeschränkter Nierenfunktion
Therapiewoche, 28, 1o32-36 (1978)

152) Kostenbauer, H.B., Foster, T.S., McGovern, J.P. — Radioimmunoassay in Pharmacy Practice
Amer.J.Hosp.Pharm., 31, 763-7o (1974)

153) Krakauer, R., Steiness, E. — Digoxin Concentration in Choroid Plexus, Brain, and Myocardium in Old Age
Clin.Pharmacol.Ther., 24, 454-58 (1978)

154) Kramer, P., Neuer, E., Kramer, A., Scheler, F. — Vergleichende Untersuchungen der Steady-State Serumdigoxinkonzentration bei gesunden Probanden unter Einnahme von Digoxin und Beta-Acetyldigoxin
Herz Kreisl., 11, 12-14 (1979)

155) Kramer, P., Langescheid, C., Saul, J., et al. — Plasma Digoxin Levels in Anuric Patients and Normal Subjects Taking Digitoxin
Klin.Wschr., 55, 245-46 (1977)

156) Kramer, P., Matthias, C., Matthaei, D., Scheler, F. — Elimination von Herzglykosiden durch Haemofiltration
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med., 83, 1618-21 (1977)

157) Kramer, P., Buckesfeld, R.F., McIntosh, C., Scheler, F. — Radioimmunoassay of Plasma Digoxin in Nephrotic Syndrome
Klin.Wschr., 54, 187-88 (1976)

158) Kramer, P., Saul, J., Koethe, E., Scheler, F. — Vereinfachte Schnellbestimmung von Plasma Digoxin. Methodik und klinische Erfahrungen
Klin.Wschr., 53, 215-19 (1975)

159) Kramer, W.G., Kinnear, W.L., Morgan, W.K. — Variability among Commercially Available Digoxin Radioimmunoassay Kits in Cross Reactivity to Dihydrodigoxin
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 24, 155-57 (1978)

160) Kramer, W.G., Batha-la, M.S., Reuning, R.H. — Specifity of the Digoxin Radioimmuno-assay with Respect to Dihydrodigoxin Res.Comm.Chem.Path.Pharmacol., 14, 83-88 (1976)

161) Kraus Oge, E., Polo-nus, P.A. — Cross Reactivity of Dihydrodigoxin with a Commercial Digoxin Kit Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 24, 1o86 (1978)

162) Kroening, B.H., Wein-traub, M. — Reduced Variation of Tracer Binding in Digoxin Radioimmunoassay by Use of (125I) Labelled Tyrosine Methyl Ester Derivative Relation of Thyroxine Concentration in Binding Clin.Chem., 22, 1732-34 (1976)

163) Kubasik, N.P., Sine, H.E. — A Further Comparison of Radioimmunoassay Results for Serum and Plasma Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 25, 135-36 (1979)

164) Kubasik, N.P., Brody, B.D., Barold, S.S. — Problems in Measurement of Serum Di-goxin by Commercially Available Ra-dioimmunoassay Kits Amer.J.Cardiol., 36, 975-77 (1975)

165) Kubasik, N.P., Schau-seil, S., Sine, H.E. — Comparison of Commercial Kits for Ra-dioimmunoassays I. The Radioimmunoassay of Serum Digoxin Using Tritium Tracer Clin.Biochem., 7, 2o6-11 (1974)

166) Kubasik, N.P., Kur-kus, F.S., Sine, H.E. — Comparison of Commercial Kits for Ra-dioimmunoassay. II. The Radioimmuno-assay of Serum Digoxin Using Iodina-ted Tracers Clin.Biochem., 7, 3o7-12 (1974)

167) Kuczala, Z.J., Ahluwalia, G.S. — Evaluation of two Digoxin Radioimmunoassay Procedures, in which 125I Labelled Digoxin is Used
Clin.Chem., 22, 193-97 (1976)

168) Lader, S., Johnson, B. — Interpretation of Results Obtained Using Digoxin Radioimmunoassay
Postgrad.Med.J., 5o/6Sup., 29-34 (1974)

169) Lampe, D., Lampe, H., Herwing, K., et al. — On the Problem of Optimum Digitalization in Man
Int.J.Clin.Pharmacol.Biopharm., 16, 38o-83 (1978)

17o) Lang, D., Hofstetter, R., v.Bernuth, G. — Plasma-Digoxin-Konzentration in verschiedenen Altersstufen
Klin.Wochenschr., 56, 93-95 (1978)

171) Larbig, D., Haasis, R. — Radioimmunchemische Bestimmungen der Konzentration von Digoxin und Digoxinderivaten
Jahrmärker, H., Hrsg., Digitalistherapie, Springer Berlin Heidelberg New York (1975)

172) Larbig, D., Haasis, R., Bundschu, H.D. — Radioimmunochemische Bestimmung von Digoxin und Digoxinderivaten im Serum und Urin bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med., 8o, 1o77-8o (1974)

173) Lawrence, J.R., Sumner, D.J., Falk, K.W., et al. — Digoxin Kinetics in Patients with Thyroid Dysfunction
Clin.Pharmacol.Ther., 22, 7-13 (1977)

174) Lee, M.H., Rad, F.S. — Digitalis Toxicity in Infants and Children
Paediatrician, 2, 3o6-16 (1973)

175) Lenz, P.H., Vien, G. H., Toth, J.M. — Standartization of Incubation Time and Temperature for Eight Radioimmunoassays Clin.Chem., 21, 1169-71 (1975)

176) Lesne, M., Kadima, L. — Assay of Digitoxin in Plasma by an Enzyme-Immunoassay Technique Clin.Chim.Acta, 84, 45-47 (1978)

177) Lesne, M. — La Digitalinémie - Revue de la Méthode Radioimmunologique de Détermination et de ses Indications Therapie, 31, 567-8o (1976)

178) Leung, F.Y., Pomeroy, J., Capling, G. — Quality Control of Testosterone and Digoxin Radioimmunoassays and Cortisol Competitive Protein Binding Assay by the Reference Sample Method Clin.Biochem.(Toronto), 8, 118-23 (1975)

179) Lichey, J., Rietbrock, N., Borner, K. — The Influence of Intravenous Canrenoate on the Determination of Digoxin in Serum by Radio- and Enzyme- Immunoassay Int.J.Clin.Pharmacol.Biopharm., 17, 61-63 (1979)

18o) Lichey, J., Havestatt, Ch., Weinmann, J., et al. — Human Myocardium and Plasma Digoxin Concentration in Patients on Long-Term Digoxin Therapy Int.J.Clin.Pharmacol.Biopharm., 16, 46o-62 (1978)

181) Lichey, J., Schroeder, N., Rietbrock, N. — Aktuelle Plasmadigoxinkonzentration von Patienten bei Krankenhausaufnahme Dtsch.Med.Wochenschr., 1o2, 1o56-6o (1977)

182) Lichey, J., Schroeder, R., Rietbrock, N.
The Effect of Oral Spironolactone and Intravenous Canrenoate-K on the Ligoxin Radioimmunoassay
Int.J.Clin.Pharmacol.Biopharm., 15, 557-59 (1977)

183) Lindenbaum, J.
Greater Bioavailability of Digoxin Solution in Capsules. Studies in the Postprandial State
Clin.Pharmacol.Ther., 21, 278-82 (1977)

184) Lindenbaum, J.
Bioavailability of Different Lots of Digoxin Tablets from the Same Manufacturer
Clin.Pharmacol.Ther., 17, 296-301 (1975)

185) Logan, J.E., Taada, D.R.
The Use of in Vitro Diagnostic Kits in Hospital Laboratories in Canada
Clin.Biochem., 10, 133-37 (1977)

186) Lohff, M.R., Bauman, M.D.
Variation of Tracer Binding in Digoxin Radioimmunoassay by Use of Sup 1Sup 2Sup 5I-Labelled 3_D-Succinyl-Digoxigenin Relation of Thyroxine Concentration to Binding
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 24, 1854 (1978)

187) Loo, J.C.K., McGilveray, I.J., Jordan, M.
Quantitation of Digoxigenin in Serum Following Oral Administration of Digoxin in Humans
Res.Commun.Chem.Pathol.Pharmacol., 17, 497-506 (1977)

188) Loskot, F., Glocke, M., Smolarz, A.
Investigations on the Biological Availability of Beta-Methyldigoxin from Intensain 150 Lanitop und Digoxin from Intensain 150 Lanicor (German)
Herz/Kreislauf, 7, 581-84 (1979)

189) Lucchini, C.R., Padeletti, L., Marsilii, A., et al.
Digoxin Clearance and Glomerular Filtration Rate
Int.J.Clin.Pharmacol.Biopharm., 17, 186-88 (1979)

190) Lukas, D.S., De Martino, A.G.
Binding of Digitoxin and Related Cardenolides to Human Plasma Proteins
J.Clin.Invest., 48, 1041-53 (1969)

191) Maertin, K., Rietbrock, N.
Radioimmunologische Bestimmung von Digoxin im Urin
Klin.Wschr., 55, 429-38 (1977)

192) Mahler, F., Karliner, J.S., O'Rourke, R.A.
Effects of Chronic Digoxin Administration on Left Ventricular Performance in the Normal Conscious Dog
Circulation, 50, 720-27 (1974)

193) Marcus, F.I., Dickerson, J., Pippin, S., et al.
Digoxin Bioavailability Formulations and Rates of Infusions
Clin.Pharmacol.Ther., 20, 253-59 (1976)

194) Marcus, F.I., Ryan, J.N., Stafford, M.G.
The Reactivity of Derivatives of Digoxin and Digitoxin as Measured by the Na K ATPase Displacement Assay and by Radioimmunoassay
J.Lab.Clin.Med., 85, 610-20 (1975)

195) Moccetti, T., Ferrini, R., Salvade, G., et al.
Klinische Erfahrungen mit der Serumdigitaliskonzentration. 1006 Radioimmunologische Bestimmungen
Schweiz.Med.Wochenschr., 107, 1822-25 (1977)

196) Mueller, H., Braeuer, H., Foerster, G., Reinhardt, M.
Digoxinbestimmung mit Enzymimmunoassay und Radioimmunoassay
Klin.Wochenschr., 56, 493-96 (1978)

197) Mueller, H., Braeuer, H., Resch, B.
Cross Reactivity of Digitoxin and Spironolactone in Two Radioimmunoassays for Serum Digoxin
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 24, 7o6-o9 (1978)

198) Mueller, H., Braeuer, H., Reinhardt, M., Foerster, G.
Serumdigoxinbestimmung mit EIA und RIA
Ärztl.Lab., 22, 399-4o2 (1976)

199) Mueller, H., Braeuer, H., Tratz, A.
Radioimmunologische Fehlbestimmung von Digoxin im Schwangerenserum
Ärztl.Lab., 22, 355-56 (1976)

2oo) Mueller, H., Graul, E.H., Braeuer, H.
Different Results Produced by Five Radioimmunoassays for Determination of Digitalis in Serum
Eur.J.Clin.Pharmacol., 1o, 27-29 (1976)

2o1) Mueller, H., Graul, E.H., Loop, E.A.
Unterschiedliche Standartkonzentrationen als Ursache für divergierende Serumdigoxinbestimmungen mit Radioimmunoassays
Fortschr.Röntgenstr., 124, 67-69 (1976)

2o2) Mueller, H., Graul, E.H.
Fehlerquellen bei der Radioimmunochemischen Digoxinbestimmung im Serum
Nucl.Med.(Stuttg.), 14, 381-89 (1975)

2o3) Mueller, H., Graul, E.H., Mueller, L.
Digoxinbestimmung im Serum, klinische Bedeutung. Ergebnisse und Fehlerdiskussion anhand vergleichender Untersuchungen mit verschiedenen Radioimmunoassays
Z.Kardiol., 64, 1123-39 (1975)

2o4) Nair, P.V.
The History of Digitalis and Current Concept of Digitalis Therapy
The Indian Practitioner, Jan. 1964, Vol. XVIII, No. 1, 113-124

2o5) Neuvonen, P.J., Elfving, S.M., Elonen, E.
Reduction of Absorption of Digoxin, Phenytoin and Aspirin by Activated Charcoal in Man
Eur.J.Clin.Pharmacol., 13, 213-18 (1978)

2o6) Nicholson, P.W., Dobbs, S.M., McGill, A.P.J., et al.
A Score of Prescribing Digoxin
Br.Heart J., 4o, 177-83 (1978)

2o7) Nyberg, L.,Andersson, K.E., Bertler, A.
Bioavailability of Digoxin from Tablets. II. Radioimmunoassay and Disposition Pharmacokinetics of Digoxin after Intravenous Administration
Acta Pharm.Suecica, 11, 459-7o (1974)

2o8) Nye, L., Forrest, G.C., Greenwood, H., et al.
Solid Phase, Magnetic Particle Radioimmunoassay
Clin.Chim.Acta, 69, 387-96 (1976)

2o9) Ochs, H.R., Bodem, G., Bales, G., et al.
Increased Clearance of Digoxin in Rabbits during Repeated Administration
J.Pharmacol.Exp.Ther., 2o5, 516-24 (1978)

21o) Ochs, H.R., Greenblatt, D.J., Bodem, G., Harmatz, J.S.
Dose-Independant Pharmacokinetics of Digoxin in Humans
Am.Heart J., 96, 5o7-11 (1978)

211) Ochs, H.R., v.Lilienfeld Toal, H., Wildt, L.
Prinzip und Anwendungsbereich des Radioimmunoassays (II) Pharmacologie, Virologie, Tumorforschung
Med.Welt, 27, 75-77 (1976)

212) Ochs, H.R., Bodem, G., Hahn, E., Dengler, H.J.
Vergleichende Untersuchungen der biologischen Verfügbarkeit von Digoxin aus Tabletten und Lösung im Langzeitversuch
Klin.Wschr., 53, 425-29 (1975)

213) Ochs, H.R., Bodem, G., Kodrat, G., et al.
Biologische Verfügbarkeit von Digoxin bei Patienten mit und ohne Magenresektion nach Billroth II
Dtsch.Med.Wschr., 100, 2430-34 (1975)

214) Ochs, H.R., Bodem, G., Schaefer, P.K., et al.
Absorption of Digoxin from the Distal Parts of the Intestine in Man
Eur.J.Clin.Pharmacol., 9, 95-97 (1975)

215) Ochs, H.R., Bodem, G., Dengler, H.J.
Die biologische Verfügbarkeit von Digoxin aus Kombinationspräparaten
Klin.Wschr., 52, 637-39 (1974)

216) Ohnhaus, E.E., Vozeh, S., Muesch, E.
Untersuchungen zur Resorption von Digoxin bei Patienten mit dekompensierter Rechtsherzinsuffizienz
Schweiz.Med.Wschr., 105, 1782-83 (1975)

217) Okada, R.D., Hager, W.D., Graves, P.E., et al.
Relationship between Plasma Concentration and Dose of Digoxin in Patients with Renal Impairment
Circulation, 58, 1196-203 (1978)

218) Okubo, M., Ogawa, K., Suzuki, Y.
Studies on Measurement of Digitalis Concentration by Radioimmunoassay (6th Report). Correlation between Serum, Urine, Myocardial Digoxin Concentration and Renal Function
Jap.Circulat.J., 38, No. 242 (1974)

219) Paciaroni, E., Foschi, F., Vittori, N.
La Digoxinemia nei Soggetti con Cuore Polmonare Cronico
G.Geront., 22, 832-36 (1974)

220) Padeletti, L., Porciani, M.C., Scimone, G.
Placental Transfer of Digoxin (Beta-Methyl-Digoxin) in Man
Int.J.Clin.Pharmacol.Biopharm., 17, 82-83 (1979)

221) Padeletti, L., Fantini, F., Cinelli, P., Gremigni, C.
Bioavailability of Digoxin and Beta-Methyl-Digoxin
J.Int.Med.Res., 4, 352-54 (1976)

222) Padeletti, L.
Radioimmunoassay of Digoxin - Aspecific Interferences of Human Plasma
J.Nucl.Biol.Med.(Toronto), 19, 22-28 (1975)

223) Pall, H., Bonelli, J., Gassner, A., et al.
Influence of Charcoal Hemoperfusion on Pharmacokinetics of Digoxin
Intensive Care Med., 3, No. 359 (1977)

224) Pall, H., Bonelli, J., Finkenstedt, G.
Digitaliskinetik unter forcierter Diurese
Intensivmedizin, 11, 322-27 (1974)

225) Patel, R.G., Carter, T., Gresham, P., Singh, S.P.
Plasma Digoxin Levels in Infants, Children and Adults, Using a Radioimmunoassay Micromethod
Eur.J.Cardiol., 7, 211-17 (1978)

226) Paterson, M.F., M.J. Lacock
The History of Cardiac Glycosides
Applied Therapeutics, 9, 6o-65 (1967)

227) Paulson, M.F., Welling, P.G.
Calculation of Serum Digoxin Levels in Patients with Normal and Impaired Renal Function
J.Clin.Pharmacol., 16, 66o-65 (1976)

228) Peters, U., Kalman, S.M.
Dihydrierte Metaboliten des Digoxins Klinische Bedeutung und Nachweisverfahren
Z.Kardiol., 67, 342-45 (1978)

229) Peters, U., Grabensee, B., Hausamen, T.U., et al.
Pharmakokinetik von Digitoxin bei chronischer Niereninsuffizienz
Dtsch.Med.Wschr., 1o2, 1o9-115 (1977)

230) Phillips, A.P. — A Radioimmunoassay Technique for Digoxin in Postmortem Blood
J.Forensic Sci., 19, 900-12 (1974)

231) Pippin, S.L., Marcus, F.I. — Digoxin Immunoassay with Use of (3H) Digoxin VS (125I) Tyrosinemethylester of Digoxin
Clin.Chem., 22, 286-87 (1976)

232) Preibisz, J.J., Butler, V.P.jr., Lindenbaum, J. — Digoxin Tablet Bioavailability - Single Dose and Steady State Assessment
Ann.Intern.Med.(Sup), 81, 469-74 (1974)

233) Ravel, R., Schall, R.F.Jr. — Pitfalls in Iodine 125 Digoxin Measurements
Ann.Clin.Lab.Sci., 6, 365-71 (1976)

234) Ravel, R. — Negligible Interferences by Spironolactone and Prednisone in Digoxin Radioimmunoassay
Clin.Chem., 21, 1801-03 (1975)

235) Reid, J.R. — Digoxin and the Radioimmunoassay
Maryland Med.J., 24, 48-50 (1975)

236) Reiness, J.M., Cohen, M.H. — The Serum Digoxin Level - Its Significance in Clinical Practice
J.Amer.Osteopath.Ass., 74, 396-399 (1975)

237) Reisert, P.M., Mistner, M. — Klinisch wichtige Kreuzreaktionen bei der radioimmunologischen Bestimmung von Digoxin
Fortschr.Med., 95, 167-71 (1977)

238) Rietbrock, N., Voehringer, H.F., Kuhlmann, J. — Der Metabolismus herzwirksamer Glykoside
Herz Kreisl., 9, 825-32 (1977)

239) Risler, T., Grabensee, B., Jesdinsky, H.J., Grosse-Brockhoff, F.
Unterschiedliche renale Elimination von Digoxin und ß-Methyl-Digoxin
Verh.Dtsch.Ges.Kreislforsch., 42, 37o-72 (1976)

24o) Risler, T., Grabensee, B., Hausamen, T.U.
Digoxin Clearance bei Nierengesunden und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Verh.Dtsch.Ges.Kreislforsch., 4o, 3o6-o8 (1974)

241) Rodriguez Maisano, E., Apud, J., Palacios, G.N., Landa, C.R.
Media Vida de la Digoxina en Cardiopatas Aborigines del Nordeste Argentino
Pren.Med.Argent., 61, 7oo-o5 (1974)

242) Rosenthal, A.F., Vargas, M.G., Klass, C.S.
Evaluation of Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT) for Determination of Serum Digoxin
Clin.Chem., 22, 1899-9o2 (1976)

243) Rouzioux, J.M., Corniau, J., Badinand, A.
Apport des Techniques Radioimmunologiques en Pharmacologie et Toxicologie
Collect.Med.Leg.Toxicol.Med., 86, 11-19 (1975)

244) Rowland, S.
Radioimmunoassay - Past, Present and Future
Canad.J.Med.Technol., 36, 5o7-14 (1974)

245) Kuno Sakai, M., Sakai, H., Ritzmann,
Radioimmunoassay of Digoxin - Interference by Digitoxin
Clin.Chem., 21, 156-57 (1975)

246) Kuno Sakai, M., Sakai, H.
Effects on Radioimmunoassay of Digoxin of Varying Incubation Periods for Antigen Antibody Reaction and Varying Periods of Absorption by Dextran Coated Charcoal
Clin.Chem., 21, 227-29 (1975)

247) Sandel, P., Vogt, W. — Messwertverarbeitung bei Radioimmunoassays mit Kleincomputern
Ärztl.Lab., 23, 162-72 (1977)

248) Sann, L. — Données Pratiques Recentes sur l'Utilisation de la Digoxine en Pédiatrie
Pédiatrie, 33, 22o-24 (1978)

249) Savage, M.D., Hibble, A.G., Pickering, G. — Plasma Digoxin Concentrations and Urinary Excretion during a "Simpler" Regimen of Infants Digitalization
Arch.Dis Childh., 5o, 393-95 (1975)

25o) Schaefer, K., Offermann, G., v.Herrath, D., et al. — Parathyroid Hormone-, 25-OH-Vitamin D-, and Digoxin Levels in Patients Treated by Chronic Hemofiltration
J.Dialysis, 1, 619-3o (1977)

251) Schapel, G.J., Hawkins, M.R., Edwards, K.D.G. — A Study of Serum and Myocardial Digoxin Concentration in Man during Cardiac Arrest
Aust.N.Z.Med., 5, 2o2-1o (1975)

252) Scherrmann, J.M., Bourdon, R. — Dosage de la Digoxine par Méthode Radioimmunologique
Eur.J.Toxicol.(Arcueil), 9, 133-54 (1976)

253) Schmidt, R. — Bioavailability Aspekte für die Praxis
Praxis, 63, 697-98 (1974)

254) Schrott, L. — Enzyme-Immunoassay. New Techniques for the Photometric Laboratory
Arzneim.-Forsch., 28, 1934-4o (1978)

255) Schwarzfischer, P. — Serumglykosidspiegel im Alter - Probleme der Verlaufskontrolle bei Glykosid Therapie
Fortschr.Med., 94, 841-47 (1976)

256) Shah, S., McReynolds, C.R., Decker, D.D. — Digitalis Levels - Management of the Digitalized Patient
J.Kansas Med.Soc., 76, 4-7 (1975)

257) Shapiro, B., Kullmann, G.J., Heine, W.T. — Pitfalls in the Application of Digoxin Determinations
Sem.Nuc.Med., 5, 2o5-2o (1975)

258) Shapiro, W. — Correlative Studies of Serum Digitalis Levels and the Arrhythmias of Digitalis Intoxication
Am.J.Cardiol., 41, 852-59 (1978)

259) Sharpe, D.N., Norris, R.M., White, B.M. — Treatment with Digoxin and Measurement of Serum Digoxin Levels after Myocardial Infarction
Brit.Heart J., 37, 53o-33 (1975)

26o) Shaw, W., Powell, M., K., Bayse, D. — The Influence of Serum Albumin Concentration on Fatty Acid Interference in the Radioimmunoassay (RIA) for Serum Digoxin
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 23, No. o36 (1977)

261) Shaw, W., Holtzman, J.L., Shafer, R.B. — Radioimmunoassay of Digoxin - Effect of Albumin
Clin.Chem., 21, 636-37 (1975)

262) Shaw, W., Schulman, L., Spierto, F.W. — The Carrier Effect of Gamma Globulin, When a Polyethylene Glycol Separation Technique is Used in Digoxin Radioimmunoassay
Clin.Chim.Acta, 6o, 385-89 (1975)

263) Silber, S., Sheiner, L.B., Powers, J.L. — Spironolactone-Associated Digoxin Radioimmunoassay Interference
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 25, 48-5o (1979)

264) Singh, R.B., Dube, G.P., Dube, K.P., Katiyar, R.C.
Cardiac Manifestations of Clinical Intoxication (Clinical Correlation with Serum Levels)
Acta Cardiol.(Brux), 3o, 85-91 (1975)

265) Singh, R.B., Rai, A.N., Dube, K.P.
Radioimmunoassay of Serum Digoxin in Relation to Digoxin Intoxication
Brit.Heart J., 37, 619-23 (1975)

266) Singh, S., Behr, P.E., Mirkin, B.L.
Elimination Kinetics and Placental Transfer of Digoxin in Pregnant and Nonpregnant Ewes
Res.Commun.Chem.Pathol.Pharmacol., 2o, 31-42 (1978)

267) Smith, T.W.
Digitalis Toxicity - Epidemiology and Clinical Use of Serum Concentration Measurements
Am.J.Med., 58, 47o-76 (1975)

268) Smith, T.W., Haber, E.
Digoxin Intoxication - the Relationship of Clinical Presentation to Serum Digoxin Concentration
J.Clin.Invest., 49, 2377, (197o)

269) Smith, T.W., Butler, V.P., Haber, E.
Determination of Therapeutic and Toxic Serumdigoxin Concentration by RIA
New England J.Med., 281, 1212-16 (1969)

27o) Sokol, G.H., Greenblatt, D.J., Lloyd, B.L., et al.
Effect of Abdominal Radiation Therapy on Drug Absorption in Humans
J.Clin.Pharmacol., 18, 388-96 (1978)

271) Somogyi, G., Gosztonyi, G., Gachalyi, B., Ibranyi, E.
Serumkonzentration von Digoxin und Beta-Methyl-Digoxin während und nach einer akuten Hepatitis
Therapiewoche, 28, 3317-21 (1978)

272) Soto, A.R., Brotherton, M., Castellanos, M.E., Chambliss, K.W. Causes of Variability of Assay Values in Radioimmunoassay of Digoxin Clin.Chem., 22, No. 126 (1976)

273) Soyka, L.F., Kim, P. W., Krasula, R.W., Hastreiter, A.R. Postmortem Tissue Digoxin in Infants and Children Pediat.Res.(Baltimore), 9, No. 183 (1975)

274) Spierto, F.W., Knight, M.S., Smith, J., Shaw, W. A Comparison of Inter- with Intralaboratory Performance of Four Common Radioimmunoassay Procedures Clin.Chem., 22, No. 244 (1976)

275) Steiness, E. Digoxin Toxicity Compared with Myocardial Digoxin and Potassium Concentration Br.J.Pharmacol., 63, 233-37 (1978)

276) Steiness, E. Renal Tubular Excretion of Digoxin Circulation, 5o, 1o3-o7 (1974)

277) Strobach, H., Greeff, K., Horster, F.A., Wildmeister, W. Radioimmunoassay for Determination of the Serum Digoxin Level after Application of Digoxin and Digoxin Derivates in Man Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol., 274, 113Suppl.R. (1972)

278) Sun, L., Spiehler, V. Radioimmunoassay and Enzyme Immunoassay Compared for Determination of Digoxin Clin.Chem., 22, 2o29-31 (1976)

279) Tadei, A., Geslin, PH., Victor, J., et al. Interêt Clinique du Dosage Sanguin de la Digoxine Ann.Cardiol.Angéiol., 25, 13-22 (1976)

28o) Tamburrini, L.R.
Il Compartimento della Digossinemia nell' Iperteso
Minerva Cardioangiol., 27, 83-94 (1979)

281) Tamburrini, L.R., Curri, G., Giansante, C.
Comportamento della Digossinemia, Determinata con Metodo Radioimmunologico in Corso di Insufficienza Renale
G.Ital.Cardiol., 5, 347-63 (1975)

282) Taniguchi, R.T.
Review of Serum Digoxin Levels
Hawaii Med.J., 37, 79-81 (1978)

283) Taubert, K., Shapiro, W.
Serum Digoxin Levels Using an 125I Labelled Antigen Validation of Method and Observations on Cardiac Patients
Amer.Heart J., 9o, 79-86 (1975)

284) Thebault, J., Lucas, A., D'Athis, Ph., Tillement, J.P.
Étude Comparative des Biodisponibilités de Trois Formes Pharmaceutiques de Digoxine
Int.J.Clin.Pharmacol.Biopharm., 15, 144-47 (1977)

285) Temple, D.J., Warron, D.W.G., Collier, P.S.
Utilisation of Digitalis Glycosides. The Relevance of their Biotransformation
Int.J.Pharm., 2, 127-44 (1979)

286) Testoni, F., Canoto, V., Coppotelli, I., et al.
La Determinazione Radioimmunologica della Digitalemia nella Terapia Cardiocinetica di Mantenimento. Risultati, Correlazioni e Prospettive di Applicazione
G.Ital.Cardiol., 7, 494-5o8 (1977)

287) Thurlow, V.R., Luxley, P.J.
Estimation of Serum Digoxin by Radioimmunoassay
Ann.Clin.Biochem., 12, 175-76 (1975)

288) Del Torso, S., Stefanelli, U., Pellegrino, P.A.
Determinazione dei Livelli Sierici di Digitale in Eta' Pediatrica
G.Ital.Cardiol., 7, 179-83 (1977)

289) Triola, M., Honorato, J., Sampol, C., Martinez Caro, D.
Determinacion de las Concentraciones Sericas de Digoxina por Radioinmunoensayo. Valoracion y Applicaciones del Metodo Analitico
Rev.Med.Univ.Navarra, 19, 1-8 (1975)

29o) Vecsei, P.
Radioimmunoassay
Prak.Anästh., 9, 359-63 (1974)

291) Van der Vigh, W.J.F.
Comparison of Salivary Digoxin Concentrations with Plasma Levels in Man
Neth.J.Med., 18, 269-72 (1975)

292) Van der Vigh, W.J.F.
Modification of a Commercially Available Digoxin Radioimmunoassay Kit for Higher Precision
Clin.Chem., 21, 1172-74 (1975)

293) Voehringer, H.F., Kuhlmann, J., Rietbrock, N.
Der Einfluss von Antacida auf die Plasmakonzentration von Digoxin beim Menschen
Dtsch.Med.Wschr., 1o1, 1o6-o8 (1976)

294) Vogt, W., Sandel, P., Langfelder, Ch., Knedel, M.
Performance of Various Mathematical Methods for Computer Aided Processing of Radioimmunoassay Results
Clin.Chim.Acta, 87, 1o1-11 (1978)

295) Voshall, D.L., Hunter, L., Grady, H.J.
Effect of Albumin on Serum Digoxin Radioimmunoassays
Clin.Chem., 21, 4o2-o6 (1975)

296) Wagner, J.G., Hallmark, M.R., Sakmar, E., Ayres, J.W. — Sensitive Radioimmunoassay for Digoxin in Plasma and Urine
Steroids, 29, 787-8o7 (1977)

297) Wakamatsu, Y., Ogawa, K., Okubo, M. — Studies of the Measurements of Digitalis Concentration by Radioimmunoassay (1oth Report) - Studies on Pharmacodynamics in Hyperthyroid and Hypothyroid Dogs
Jap.Circulat.J., 39, No. 76 (1975)

298) Waldorff, S., Andersen, J.D., Veeboll-Nielson, N., et al. — Spironolactone-Induced Changes in Digoxin Kinetics
Clin.Pharmacol.Ther., 24, 162-67 (1978)

299) Waldorff, S., Buch, J. — Serum Digoxin and Empiric Methods in Identification of Digitoxicity
Clin.Pharmacol.Ther., 23, 19-24 (1978)

3oo) Walsh, P.R., Crawford, J.F., Hawker, C.D. — Measurements of Digoxin by Radioimmunoassay
Ann.Clin.Lab.Sci., 7, 79-87 (1977)

3o1) Warembourg, H., Ducloux, G., Dessaint, J.P., Desruelles, J. — Les Dosages de la Digitaline. Leur Interêt en Pratique Cardiologique Courante
Lille Med., 2o, 9-14 (1975)

3o2) Warkentin, D.L., Van Lente, F., Ohno, T. — Results Compared for Radioimmunoassay of Digoxin Using a Solid Phase Manual Procedure and a Totally Automated Method Using the Concept
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 23, No. o34 (1977)

3o3) Watkins, B.F., Crolla, L.J., Maso, C.J. — The Automated Radioimmunoassay of Digoxin, Thyroxine and T3 Uptake
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 23, No. o35 (1977)

3o4) Watson, J.F., Butler, V.P.jr. — Biologic Activity of Digoxin Specific Antisera
J.Clin.Invest., 51, 638-48 (1972)

3o5) Weiler, E.W., Zenk, M.H. — Iodinated Digoxin Derivatives with Improved Reactivity and Stability, for Use in Radioimmunoassay
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 25, 44-47 (1979)

3o6) Weinmann, J., Hasford, J., Kuhlmann, J., et al. — Digoxinkonzentration in Plasma und Gewebe. Eine postmortem Untersuchung
Med.Klin.(Munich), 74, 613-19 (1979)

3o7) Weintraub, M. — Interpretation of the Serum Digoxin Concentration
Curr.Ther., 19, 127-5o (1978)

3o8) Wettrell, G. — Distribution and Elimination of Digoxin in Infants
Eur.J.Clin.Pharmacol., 11, 329-35 (1977)

3o9) Wettrell, G. — Absorption of Digoxin in Infants
Eur.J.Clin.Pharmacol., 9, 49-55 (1975)

31o) Wettrell, G., Andersson, K.E., Bertler, A., Lundstrom, N.R. — Concentrations of Digoxin in Plasma and Urine in Neonates, Infants and Children with Heart Desease
Acta Paediat.Scand.(Uppsala), 63, 7o5-71o (1974)

311) Wildmeister, W., Strobach, H., Greeff, K., Forster, F.A. — Zur Pharmakokinetik von Digoxin, Acetyldigoxin und Methyldigoxin bei Gesunden und Kranken
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med., 79, 1o37 (1973)

312) Willard, R.E. — RIA of Digoxin - Bioconversion or Interference
Clin.Chem., 21, 1o39 (1975)

313) Windorfer, A.jr., Pringsheim, W., Gaedeke, R., Schumacher, G.
Digoxin Serumkonzentration und Digitalisüberdosierung bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern
Z.Kinderheilk., 118, 2o7-17 (1974)

314) Witherspoon, L.R., Shuler, S.E., Garcia, M.M.
Spurious Underestimation of Results for Digoxin Radioimmunoassay with a Commercial Kit
Clin.Chem.(Winston-Salem, N.C.), 24, 494-98 (1978)

315) Wood, W.G.
A Comparison of Four 1Sup 2Sup 5I Labelled Digoxin Radioimmunoassay Kits with Special Reference to Pregnancy Sera
J.Clin.Chem.Clin.Biochem., 15, 197-98 (1977)

316) Wood, W.G.
A Test of Six Commercial Sup 1Sup 2Sup 5I Labelled Digoxin Radioimmunoassay Kits
J.Clin.Chem.Clin.Biochem., 15, 679-85 (1977)

317) Yalow, R.S., Berson, S.A.
Immunoassay of Endogeneous Plasma Insulin in Man
J.Clin.Invest., 3o, 1157-75 (196o)

318) Yalow, R.S., Berson, S.A.
Assay of Plasma Insulin in Human Subjects by Immunological Method
Nature Land, 184, 1648-49 (1959)

319) Yanagi, R., Kim, I.W., Krasula, R.W.
Urinary Excretion of Digoxin in Infants and Children
Circulation, 5o/4sup.3 (No. 484) (1974)

320) Zehner, J., Klaus, D., Klumpp, F., et al. Effektivität der Digitalistherapie in der Praxis. Untersuchung über Serumdigoxinkonzentrationen bei ambulant behandelten Patienten
Herz/Kreislauf, 7, 569-74 (1975)

321) Zilly, W., Richter, E., Rietbrock, N. Pharmakokinetik von Digoxin und Methyldigoxin bei Patienten mit akuter Hepatitis
Med.Klin.(Munich), 73, 463-69 (1978)

L E B E N S L A U F

12.11.1954	geboren in Düsseldorf
1961 - 1965	Besuch der Albert-Schweitzer-Grundschule in Düsseldorf
1965 - 1973	Besuch des Clara-Schumann-Gymnasiums (neusprachlich, bes. Art) in Düsseldorf
WS 1973/74	Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz
SS 1974 - WS 1979/8o	Studium der Humanmedizin und Philosophie an der Universität Düsseldorf
1975	Physikum vor dem Landesprüfungsamt für Medizin und Pharmazie des Landes NRW, gemäß AO für Ärzte v. 28.Okt.197o
1976	1. Staatsexamen gemäß AO f. Ärzte, 197o
1978	2. Staatsexamen " " " " "
Okt. 1978 - Sept. 1979	Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Düsseldorf und im Landeskrankenhaus Grafenberg
3o.1o.1979	3. Staatsexamen gemäß AO f. Ärzte, 197o
2o.11.1979	Ausstellung der Approbationsurkunde durch den Regierungspräsidenten des Landes NRW
SS 198o	Promotionsstudium der Philosophie an der Universität Düsseldorf

Ich danke Herrn Professor Dr.W.Wildmeister, Hospital z.Hl.Geist, Kempen/NDRH, für die Betreuung der Arbeit, Herrn Professor Dr.F.A. Horster, II. Medizinische Universitätsklinik Düsseldorf, für seine beratende Unterstützung sowie Herrn Professor Dr.K.Greeff, Pharmakologisches Institut der Universität Düsseldorf, für die Erstattung des Korreferats.

Düsseldorf, den 14.6.81 Gabriele Arendt